
Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně,
Fakulta technologická, Ústav chemie



Cílená modifikace biologicky aktivních látek na bázi chinolinu

Zuzana Kozubková

Disertační práce
2015

AUTOR: Ing. Zuzana Kozubková

NÁZEV: Cílena modifikace biologicky aktivních látek na bázi chinolinu
(Structural modification of biologically active compounds based on quinoline)

ŠKOLITEL: prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.

Konzultant: Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Jsem studentkou doktorského studijního programu Chemie a technologie potravin, přičemž vědecko-výzkumná činnost byla uskutečňována a Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně.

Tuto disertační práci věnuji svým rodičům za jejich podporu a optimismus.

Poděkování

Ráda bych zde poděkovala prof. Ing. Antonínu Kláskovi, DrSc. a Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za všestrannou pomoc při mojí experimentální činnosti, cenné rady a trpělivost, kterou mi během studia věnovali. Nemalý dík pak rovněž patří všem pracovníkům a studentům Ústavu chemie Fakulty technologické. Děkuji všem členům našeho týmu, jmenovitě Michalu Rouchalovi, Evě Babjakové, Petře Branné, Lence Trhlíkové, ale také Ondrovi Rudolfovi, Hance Geržové a Romanu Kimmelovi za vytvoření velmi příjemného pracovního prostředí.

Děkuji Petře Branné za měření ITC, Michalovi Rouchalovi za měření ESI-MS, Lence Trhlíkové za měření GC-MS a elementárních analýz.

Dále bych ráda poděkovala Přírodovědecké fakultě MU v Brně za umožnění měření NMR spekter a Marku Nečasovi (PřF MU) za RTG difrakční analýzy monokrystalů připravených látek.

Děkuji také své rodině za podporu během celé doby studia, také přátelům, zejména Jarce Černochové, díky za vše Jaruš!

Motto

„Jen to je ztraceno, čeho se sami vzdáme“. [*Gotthold Ephraim Lessing*]

„For one human being to love another; that is perhaps the most difficult of all our tasks, the ultimate, the last test and proof, the work for which all other work is but preparation“.

[*Rainer Maria Rilke*]

Abstrakt

Od objevu antibakteriálních účinků kyseliny nalidixové v roce 1962 bylo syntetizováno velké množství kongenerů, u kterých byly zkoumány jejich biologické vlastnosti. Značná pozornost byla věnována struktuře oxo-chinolinů, což vedlo k syntéze několika nových analogů, jako jsou například chinolin-4-ony, kyselina oxolinová a cinoxacin, u kterých byly objeveny účinky proti Gram-negativním bakteriím. Paralelní vývoj v Japonsku uvedl na trh 7-piperazinyl-substituované deriváty, jako je například kyselina pipemidová, která vykazuje aktivitu proti *Pseudomonas Aeruginosa*. Průlom znamenalo objevení účinků fluorochinolonů, zejména s atomem fluoru v poloze 6. Od roku 1980 se fluorochinolony staly hlavní skupinou syntetických antibiotik s aktivitou proti *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas Aeruginosa* a také proti Gram-pozitivním patogenům, včetně streptokoků a stafylokoků. Tyto strukturní obměny vedly k objevení další řady léčiv, jako jsou například ciprofloxacin a ofloxacin, které jsou použitelné v širokém spektru indikací, včetně těch, které mají vliv na močové cesty, respirační a gastrointestinální trakt a kůži. Farmakologické studie ukazují, že deriváty 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylových kyselin vykazovaly vynikající aktivitu vůči HSV-1 a HSV-2 virů herpes, který způsobuje vrozené vady u dětí.

Cílem práce bylo navrhnout a vyzkoušet vhodné metody přípravy série chinolonových a chinolinových derivátů nesoucí 1-adamantylový substituent. Přípravy by měly být jednoduše proveditelné, ekologicky šetrné i ekonomicky schůdné. První část práce se věnuje možnostem zavedení adamantylového substituentu na dusíkový atom aminoskupiny v poloze 3 chinolin-2,4-dionového skeletu a následným transformacím těchto látek. V této oblasti se ukázalo, že zavedení objemného adamantylového skeletu v podobě 1-adamantylaminu je možné pouze tehdy, je-li druhým substituentem v poloze 3 methyl. Ani tehdy byl-li jako amin použit 1-adamantylmethylamin, nebylo možné připravit deriváty s objemnějšími substituenty v poloze 3. Výtěžky těchto reakcí byly neuspokojivé a obvykle vznikaly velmi pestré směsi produktů. Transformace 3-alkylaminochinolin-2,4-dionů na komplikovanější heterocyklické struktury reakcí s močovinou v prostředí kyseliny octové se nezdařilo neboť vznikaly pouze nezpracovatelné komplexní směsi produktů. Druhá část práce je věnována konstrukci chinolinového skeletu z vhodných prekurzorů prostřednictvím Friedländerovy cyklizace tak, aby v cílovém chinolinu byl zaveden 1-adamantylový substituent v poloze 4. Podařilo se vyvinout a optimalizovat metodu poskytující uspokojivé výtěžky a umožňující přípravu pestré palety 2,3,4-trisubstituovaných chinolinů. U řady produktů byla zjištěna molekulární struktura v pevné fázi prostřednictvím difrakce Röntgenova záření. U série sedmi derivátů byl studován vztah mezi strukturou a fluorescenčním chováním.

Výsledky práce byly předmětem šesti publikací v impaktovaných časopisech a jedné recenzované publikace.

Abstract

Since the discovery of antibacterial effect of nalidixic acid in 1962, large number of congeners was synthesized, which have been examined for their biological properties. Particular attention was dedicated to the compounds based on the quinolone scaffold to synthesize of several new analogs, such as quinolin-4-ones, oxolinic acid and cinoxacin which were active against Gram-negative bacteria. Simultaneously, Japanese scientists introduced 7-piperazinyl-substituted pyridopyrimidine, namely pipemidic acid, which is active against *Pseudomonas Aeruginosa*. There was a milestone in quinoline-based chemotherapeutics represented by the discovery of 6-fluoroquinolones. Since 1980 fluoroquinolones become a major class of synthetic antibiotics with activity against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas Aeruginosaa* and also against Gram-positive pathogens, including *Staphylococci* and *Streptococci*. These modifications of drug structures led to the discovery of a further series of active substances such as ciprofloxacin and ofloxacin, which are useful in a wide range of indications, including those which influence on urinary tract, the respiratory and gastrointestinal tract and skin. Pharmacological studies also showed that 4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic derivatives exhibited excellent activity against HSV-1 and HSV-2, herpes viruses.

The aim of this work was to design and examine suitable synthetic methods for preparation of quinolone and quinoline derivatives bearing 1-adamantyl moiety. Methods should meet the technological, ecological and last but not least economic requirements. The first part of this work is dedicated to the introduction of the 1-adamantyl substituent to the nitrogen atom of the amino group in the position 3 of the quinoline-2,4-dione ring and the subsequent transformation of these compounds. It was demonstrated that reaction of 3-chloroquinoline-2,4-dione with 1-adamantylamine was strongly limited by the steric hindrance of alkyl substituent in the position 3. Actually, only 3-methyl-3-chloroquinolin-2,4-diones provided required products. Even in the case of 1-adamantylmethylamine, the situation was very similar. The yields of these reactions were very poor and usually complex mixtures were obtained disabling further purification. Transformations of prepared amines into more complex heterocyclic structures via reaction with urea in acetic acid failed. The second part is devoted to the construction of the quinoline skeleton from the appropriate precursors via Friedländer cyclization to produce quinolines with 1-adamantyl substituent in the position 4 on the quinoline ring. The convenient method was developed to allow preparation of a wide range of 2,3,4-trisubstituted quinolines. The molecular structure of a number of prepared compounds was determined via X-ray diffraction analyses. Seven quinolines were tested for their fluorescence activity.

The results of this work was collected in six publications in SCI journal and in one publication in reviewed journal indexed in SCOPUS.

OBSAH

Seznam zkratk:	13
ÚVOD	17
1 TEORETICKÁ ČÁST – Význam adamantanu	21
1.1 Farmakologické vlastnosti adamantanových derivátů	22
1.2 Adamantanové deriváty s virostatickými účinky	23
1.3 Adamantanové deriváty s antimikrobiálním účinkem	26
1.4 Adamantanové deriváty působící na CNS i jako inhibitory 11 β -HSD1	27
1.5 Adamantanové deriváty s protinádorovou aktivitou	28
2 Sloučeniny s chinolinovým skeletem	29
2.1 Přírodní sloučeniny obsahující chinolin-4-onové jádro	29
2.1.1 Přírodní sloučeniny s bakteriostatickými účinky	30
2.1.2 Přírodní sloučeniny s fungicidními účinky	32
2.2 Sloučeniny připravené syntetickou cestou	32
2.2.1 Charakteristika chinolonových chemoterapeutik	33
2.2.2 Vlastnosti funkčních skupin chinolonových chemoterapeutik	34
2.2.3 Mechanismus účinku chinolonových chemoterapeutik	35
2.3 Možnosti syntézy chinolonových derivátů	35
2.4 Syntézy chinolinových derivátů	41
2.4.1 Skraupova syntéza	43
2.4.2 Döebnerova-Von Millerova syntéza	44
2.4.3 Combesova syntéza	44
2.4.4 Friedländerova kondenzace	45
2.4.5 Kysele katalyzovaná Friedländerova reakce	46
2.4.6 Friedländerova reakce katalyzovaná pomocí Lewisovy kyseliny	48
2.4.7 Bazicky katalyzovaná Friedländerova reakce	50
2.4.8 Friedländerova reakce za použití pevného katalyzátoru	51
2.4.9 Aza-Dielsova-Alderova reakce	53
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST – Charakteristika přístrojového vybavení a instrumentálních metod	59
3 Příprava výchozích látek	61
3.1 Adamantan-1-karbonylchlorid (1)	61
3.2 1-Adamantylmethanol (2)	61
3.3 1-(Brommethyl)adamantan (3)	62
3.4 Grignardova činidla	62
3.5 Příprava ketonových intermediátů	62
3.6 (1-Adamantyl)(fenyl)methanon (4a)	63

3.7	2-(1-Adamantyl)-1-fenylethan-1-on (4b)	63
3.8	1-(1-Adamantyl)-2-fenylethanon (4c)	64
3.9	Nitrace ketonů.....	64
3.9.1	(1-Adamantyl)(2-nitrofenyl)methanon (5a)	65
3.9.2	2-(1-Adamantyl)-1-(2-nitrofenyl)ethan-1-on (5b).....	65
3.9.3	1-(1-Adamantyl)-2-(2-nitrofenyl)ethanon (5c).....	66
3.10	Redukce nitroketonů na aminoketony.....	66
3.10.1	1-Adamantyl-(2-aminofenyl)methanon (6a).....	66
3.10.2	2-(1-Adamantyl)-1-(2-aminofenyl)ethanon (6b)	67
3.10.3	2-(1-Adamantyl)indol (7).....	67
3.11	Obecný postup přípravy 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů.....	67
3.11.1	3-Ethyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (8)	68
3.11.2	3-Ethyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(1H)-on (9).....	68
3.11.3	3-Butyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (10).....	68
3.11.4	3-Methyl-4-hydroxy-1-ethylchinolin-2(1H)-on (11)	68
3.11.5	3-Methyl-4-hydroxy-1-butylchinolin-2(1H)-on (12)	69
3.11.6	3-Methyl-4-hydroxy-1-benzylchinolin-2(1H)-on (13).....	69
3.12	Obecný postup přípravy 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů.....	69
3.12.1	3-Chlor-3-ethyl-1H,3H-chinolin-2,4-dion (14)	70
3.12.2	3-Chlor-3-ethyl-1H,3H-1-fenylchinolin-2,4-dion (15).....	70
3.12.3	3-Chlor-3-butyl-1H,3H-chinolin-2,4-dion (16)	70
3.12.4	3-Chlor-3-methyl-1H,3H-1-ethylchinolin-2,4-dion (17).....	71
3.12.5	3-Chlor-3-methyl-1H,3H-1-benzylchinolin-2,4-dion (18)	71
4	Syntéza chinolinonových derivátů.....	72
4.1	Obecný postup přípravy 3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů.....	72
4.1.1	3-Methyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (19)	72
4.1.2	1-Fenyl-3-methyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (20)	72
4.1.3	3-Benzyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (21)	73
4.1.4	1-Fenyl-3-benzyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (22)	73
4.1.5	3-Metyl-1-benzyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (23)	73
4.2	Obecný postup přípravy 3-ureochinolin-2,4-dionu a imidazo[4,5-c]chinolin-2,4-dionu	74
4.2.1	2,6-Dihydro-imidazo[1,5-c]chinolin-3,5-dion (24).....	74
4.2.2	4-alkyliden-1'H-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'dion (25)	74
5	Cyklizační reakce pro přípravu chinolinových derivátů.....	75
5.1	Obecný postup Friedländerovy kondenzace.....	75
5.1.1	1-[2-Methyl-4-(1-adamantyl)chinolin-3-yl]ethanon (27)	75
5.1.2	Ethyl 2-methyl-4-(1-adamantyl)chinolin-3-karboxylát (28)	76
5.1.3	Ethyl 4-(tricyklo(1-adamantyl)chinolin-2-karboxylát (29)	76

5.1.4	1-[2-Fenyl-4-(1-adamantyl)chinolin-3-yl]ethanon (30)	77
5.1.5	2-Fenyl-4-(1-adamantyl)chinolin (31).....	77
5.1.6	2-(4-Fluorfenyl)-4-(1-adamantyl)chinolin (32)	78
5.1.7	2,3-Dihydro-9-(1-adamantyl)-1H-cyklopenta[b]chinolin (33)	78
5.1.8	1,2,3,4-Tetrahydro-9-(1-adamantyl)akridin (34).....	79
5.1.9	7,8,9,10-Tetrahydro-11-(1-adamantyl)-6H-cyklohepta[b]chinolin (35).....	79
5.1.10	6,7,8,9,10,11-Hexahydro-12-(1-adamantyl)cyklookta[b]chinolin (36).....	80
5.1.11	6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-Dekahydro-16-(1-adamantyl)cyklododeka[b]chinolin (37)	80
5.1.12	5,6-Dihydro-7-(1-adamantyl)benzo[c]akridin (38)	81
5.1.13	3,4-Dihydro-9-(1-adamantyl)akridin-1(2H)-on (39)	81
5.1.14	2-Fenyl-4-[(1-adamantyl)methyl]chinolin (40).....	82
5.1.15	3,4-Dihydro-9-[(1-adamantyl)methyl]akridin-1(2H)-on (41).....	82
5.1.16	8-(1-Adamantyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[6,7]cyklohepta[1.2-b]chinolin (42).....	83
5.1.17	10-(1-Adamantyl)-11H-indeno[1,2-b]chinolin (43)	84
5.1.18	11-(1-Adamantyl)-6H-indeno[2,1-b]chinolin (44)	84
5.1.19	7-(1-Adamantyl)-6H-chromeno[4,3-b]chinolin (45)	84
5.1.20	12-(1-Adamantyl)-5,6-dihydrobenzo[a]akridin (46).....	85
5.1.21	7-(1-Adamantyl)-6H-thiochromeno[4,3-b]chinolin (47)	85
6	VÝSLEDKY A DISKUSE	89
6.1	Příprava výchozích látek	89
6.1.1	Syntéza 1-adamantylanilinů	89
6.1.2	Příprava 3-chlorchinolin-2,4-dionů.....	92
6.2	Adamantylované deriváty chinolinu.....	93
6.2.1	Chinolin-2,4-diony s adamantylaminoskupinou v poloze 3	94
6.2.2	Chinoliny s adamantylovým substituentem v poloze 4.....	99
7	ZÁVĚR	115
	Literatura	117
	Příloha 1.....	127
	ŽIVOTOPIS.....	129
	PUBLIKAČNÍ ČINNOST	131

SEZNAM ZKRATEK:

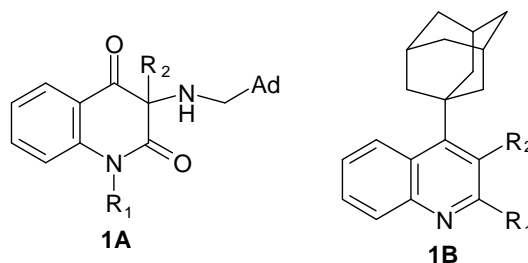
Zkratka	Význam
Ad	1-adamantyl
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome/syndrom získaného selháním imunity
Boc	<i>tert</i> -butyl-karbonát
<i>t</i> -Bu	terciální butyl
CNS	centrální nervová soustava
Colo 205	buněčné linie adenokarcinomu tlustého střeva
dba	dibenzylidenaceton
DNA	deoxyribonukleová kyselina
Et	ethyl
ESI-MS	ionizace elektrosprejem/hmotnostní spektrometrie
FDA	(Food and Drug Administration)/ organizace pro potraviny a léčiva
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostním detektorem
H1N1	virus chřipky A
H2N2	virus asijské chřipky
H3N1	virus prasečí chřipky
H3N2	virus ptačí chřipky
H5N1	virus ptačí chřipky
HCV	hepatitida typu C
Hep G2	hepatocelulární karcinom
HIV	(Human Immunodeficiency Virus)/ virus imunitní nedostatečnosti
11 β -HSD	11 β -hydroxysteroid dehydrogenasa typu 1
HSV-1	primární infekce virem herpes simplex typu 1 a 2
IMPDH	inosin 5'-monofosfát dehydrogenáza
IR	infrared radiation/infračervené záření
LDA	di(isopropyl)amid lithný
Me	methyl
Molt	leukemie T-lymfocitu
NMDA	<i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartát
(2D) NMR	(dvoudimenzionální) nukleární magnetická rezonance
PdTC	K ₅ CoW ₁₂ O ₄₀
Ph	fenyl
PPA	fenylpropanolamin
Py	pyridin
QSAR	quantum structure-activity relationship/ kvantový vztah mezi strukturou a aktivitou
RaNi	Raneyův nikl
RNA	ribonukleová kyselina
RTG	Röntgenovo záření
SK-BR-3	adenokarcinom prsu
TBPA	<i>tris</i> (4-bromofenyl)amin
Tf	trifluormethansulfonyl
TFMSA	trifluormethansulfonová kyselina
THF	tetrahydrofuran
Ts	4-methylbenzensulfonyl

ÚVOD

ÚVOD

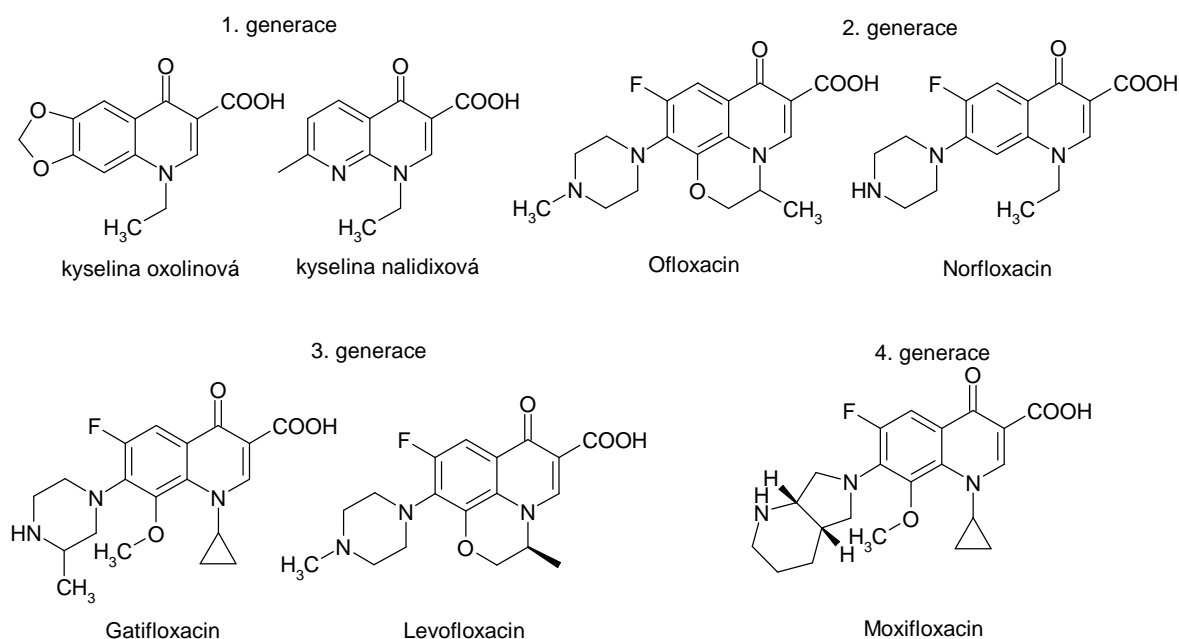
Do rozsáhlé skupiny biologicky aktivních látek se širokým spektrem biologicky významných vlastností patří deriváty odvozené od chinolin-4(1*H*)-onového či obecněji od chinolinového skeletu. Na **Obrázku 1**

jsou navrženy struktury, jejichž příprava bude předmětem této disertační práce. Za nejvýznamnější účinky látek s chinolinovým skeletem lze zřejmě považovat antimikrobiální aktivitu. Počátky aplikace chinolin-



Obrázek 1. Nové struktury diskutované v této práci

4(1*H*)-onů, jakožto antimikrobiálních činitelů spadají do 70. a 80. let minulého století¹, kdy byly připraveny první deriváty ze skupiny chinolonů, případně později 6-fluorchinolonů². Kyselina oxolinová je považována za úplně první chinolinový derivát dané terapeutické kategorie. Norfloxacin byl pak jedním z prvních fluorchinolonů, který byl v roce 1986 FDA (Food and Drug Administration) schválen pro klinické používání. Podrobné studie biologické aktivity fluorchinolonů vedly k postupnému vývoji několika desítek různých preparátů. K dnešnímu dni zahrnuje tato skupina látek čtyři generace léčiv (**Obrázek 2**) podléjících se na současné antibakteriální terapii například při choleře, břišním tyfu nebo infekcích močových cest³.



Obrázek 2. Přehled některých chinolonových chemoterapeutik

Antimikrobiální účinky chinolin-4(1*H*)-onů byly jednou z příčin, které zvedly zájem o tyto organické sloučeniny. Při studiích různých fluorochinolonových analogů byla vyvinuta celá řada syntéz vedoucí k navázání nejrůznějších substituentů do jednotlivých poloh chinolonového skeletu⁴.

Kromě antibakteriální aktivity vykazují sloučeniny ze skupiny chinolin-4(1*H*)-onů také aktivitu protinádorovou⁵, antivirální (například proti žloutence typu B a C, HIV a herpesvirům)⁶, antialergickou, antimalarickou⁷, antituberkulotickou^{8,9}, imunosupresivní¹⁰, antidiabetickou¹¹, antithrombocytickou¹².

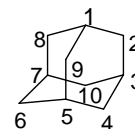
V důsledku nesprávného používání antibiotik a díky přirozené schopnosti mikroorganismů získávat rezistenci na používaná léčiva, však celá řada kdysi velmi účinných látek selhává a je nutné neustále hledat látky nové, které umožní tuto mikrobiální rezistenci obejít. Výzkum v oblasti syntézy a studia biologických účinků chinolonů se stal v posledních letech jedním z dlouhodobějších výzkumných témat Ústavu chemie Fakulty technologické Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, kde se již od roku 1995 studují možnosti syntézy 3-aminochinolin-2,4-dionů a jejich využití při přípravě nových zajímavých heterocyklických sloučenin¹³.

V následujícím textu jsou diskutované látky číslovány ve dvou nezávislých řadách, v teoretické části je použit formát „**99**“, v experimentální a diskuzní části pak „**99**“.

TEORETICKÁ ČÁST

1 TEORETICKÁ ČÁST – Význam adamantanu

Hodonínská ropa a jméno českého chemika Stanislava Landy se spolu potkávají v případě náhodné izolace unikátní chemické substance procesem frakční destilace publikované v roce 1933¹⁴. Tato bílá krystalická látka sumárního vzorce $C_{10}H_{16}$ s charakteristickou kafrovou vůní byla v první polovině dvacátého století intenzívně zkoumaná a následně pojmenovaná jako adamantan neboli systematicky tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan (**Obrázek 3**). Tato zajímavá klecovitá struktura se vyznačuje jak termickou, tak chemickou stabilitou vůči oxidačním látkám, jako jsou například $KMnO_4$ nebo HNO_3 . Adamantan je nepolární sloučenina s velmi vysokým bodem tání $268\text{ }^\circ\text{C}$ (zatavená kapilára) rozpustná v organických rozpouštědlech a sublimující při $209\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$. Vzhledem k těmto vlastnostem se adamantan používá mimo jiné například pro syntézu tepelně a oxidačně stabilních plastů či maziv.

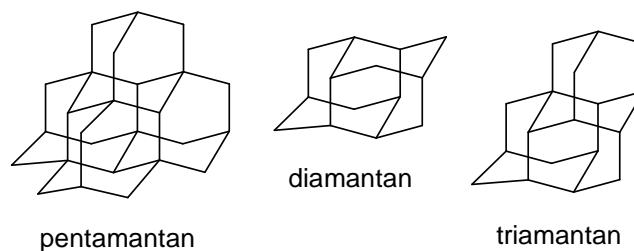


Obrázek 3. Struktura adamantanu

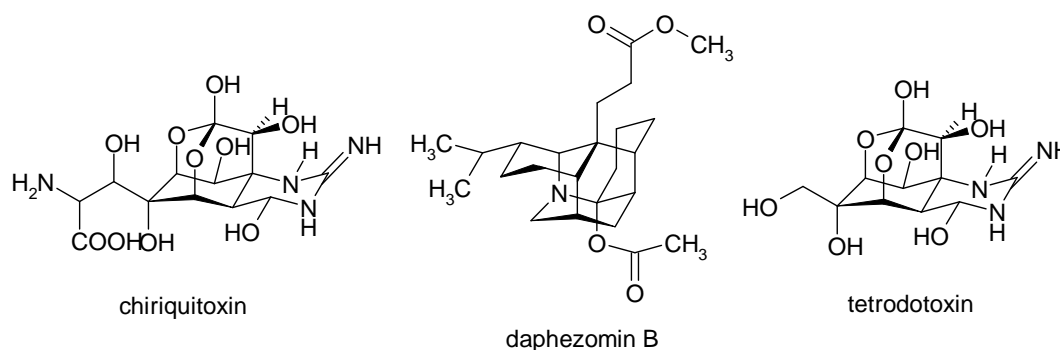
Hodonínská ropa však obsahuje velmi malé množství adamantanu přibližně okolo 0,02–0,03 %. Získávání adamantanu z ropných frakcí pomocí opakované frakční destilace ropného podílu s vodní parou bylo značně neefektivní, proto se řada předních chemiků pokoušela o jeho syntézu laboratorně. Adamantanové jádro bylo poprvé syntetizováno v roce 1937 Böttgerem, který vycházel z Meerweinova esteru a reakcí s diiodmethanem připravil dimethylester příslušné dioxoadamantandikarboxylové kyseliny¹⁵. Samotný adamantan se pak dal získat složitými postupy ve výtěžcích nepřevyšujících 7%. Zásadním průlomem pro rozvoj chemie adamantanu tak byla až práce P. R. Schleyera, který v roce 1957 publikoval efektivnější (v podstatě dodnes nepřekonaný, a proto používaný) postup založený na izomeraci perhydrogenovaného dimeru cyklopentadienu. Dicyklopentadien, získaný Dielsovou-Alderovou reakcí z cyklopentadienu, byl hydrogenován, následně vzniklý tetrahydrodicyklopentadien byl refluxován přes noc s 10% roztokem chloridu hlinitého. Tato reakce dává poměrně vysoké výtěžky 15–20 %. Možno na okraj zmínit, že i v tomto případě se jednalo o nezamýšlený objev, Schleyer se zabýval studiem rovnováh *endo* a *exo* produktů při Dielsových-Alderových reakcích.

Počátkem šedesátých let minulého století byla z ropy a zemního plynu izolována pestrá paleta látek obsahujících adamantanový skelet. Jednalo se např. o diamantan, triamantan či *neo*-pentamantan (**Obrázek 4**)¹⁷. V malé míře lze adamantanové struktury

nalézt také v současné živé přírodě. Heteroanalogie adamantanu tvoří základní skelet například tetrodotoxinu u ryb rodu *Fugu* nebo chiriquitoxinu z žab rodu *Atelopus*¹⁸. V nemalé míře lze heteroadamantany nalézt také v rostlinné říši, kde byly například z listů asijské rostliny *Daphniphyllum humile* izolovány deriváty 1-azaadamantanu¹⁹ (**Obrázek 5**). Samotný adamantan, nesoucí řadu substituentů, lze nalézt v pestré směsi sekundárních metabolitů izolovaných z tropických třešalek^{20,21}. Spolu s rozvojem chemie adamantanu se objevila celá řada biologicky aktivních látek, které mají nemalý význam i v současné době.



Obrázek 4. Některé zajímavé látky obsahující adamantanový skelet izolované z ropy



Obrázek 5. Deriváty heteroadamantanů nalezené v živé přírodě

1.1 Farmakologické vlastnosti adamantanových derivátů

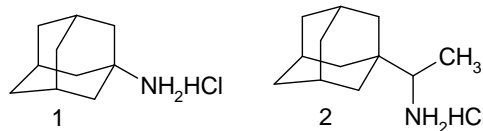
Vzhledem k vysoké lipofilitě adamantanu vede jeho začlenění do struktury ke zvýšení celkové lipofility syntetizované molekuly. To může značně ovlivňovat a měnit celkovou biologickou aktivitu takto vytvořených molekul. Po objevení Amantadinu²² v roce 1960, který má virostatické a antiparkinsonické účinky, začaly adamantanové deriváty upoutávat více a více pozornost vědců snažících se využít jejich potenciál pro přípravu chemoterapeutik. Do dnešní doby byly syntetizovány stovky adamantanových derivátů, které byly testovány na různé biologické aktivity. Tento intenzivní zájem vedl k vyvinutí několika přípravků dodnes používaných v klinické praxi. Mezi významné biologické aktivity adamantanových

derivátů patří virostatické²³, antimikrobiální²⁴, protirakovinné^{25,26} antidepressivní^{27,28} či cytostatické^{29,30} účinky.

V druhé polovině dvacátého století byla připravena a zkoumána pestrá paleta derivátů adamantanu, přičemž biologickou aktivitu prokázaly, kromě aminů, také merkaptany, amidy, fenoly, thioamidy či estery. Dalším příkladem možného využití adamantanového skeletu je schopnost tvorby komplexů s β -cyklodextrinem³¹ za vzniku supramolekulárních agregátů. Takto lze významně ovlivnit například rozpustnost léčiva ve vodném prostředí, dobu setrvání léčiva v krevním řečišti, dostupnost v cílovém orgánu atd.

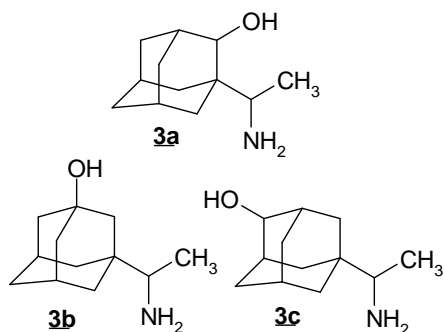
1.2 Adamantanové deriváty s virostatickými účinky

První virostatické účinky derivátů adamantanu byly popsány u 1-aminoadamantanu Davisem v roce 1964. Tato látka se dodnes používá v klinické praxi pod komerčním názvem Amantadin. Hydrochlorid amantadinu pod komerčním názvem Symmetrel[®], byl prvním derivátem



Obrázek 6. Struktury amantadinu a rimantadinu

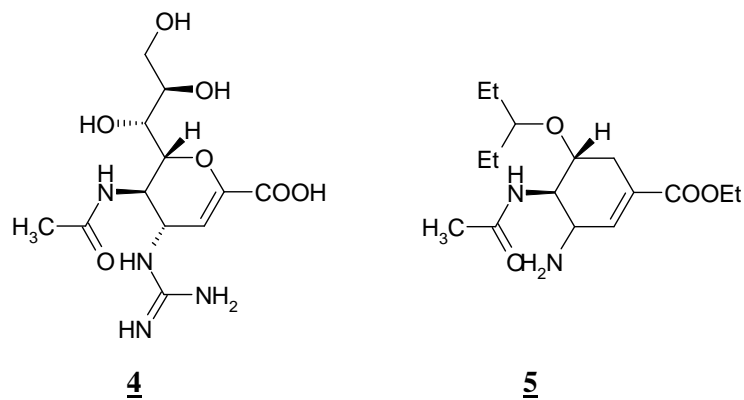
adamantanu, který byl zaveden do klinické praxe jakožto účinná látka proti viru asijské chřipky A₂^{22,32}. Amantadin však negativně ovlivňuje jak kardiovaskulární systém, tak současně působí jako silný stimulátor CNS, což vedlo k hledání novějších, silnějších a méně toxických látek, které by mohly pomoci při léčbě pandemií chřipky. Dlouholetým výzkumem byla vyvinuta nová látka rimantadin. Jedná se o hydrochlorid 1-(1-adamantyl)ethylaminu uvedený na trh pod názvem Flumadin[®] 33,34.



Obrázek 7. Metabolity rimantadinu

vzniku metabolitů **3a-c**³⁷ (Obrázek 7). U těchto tří metabolitů rimantadinu bylo zjištěno, že jsou aktivní *in vitro* proti divokému viru chřipky typu A (H3N1 a H1N1) a neaktivní proti virům chřipky typu B. Fenotypová rezistence neboli odolnost organismu *in vivo* vůči

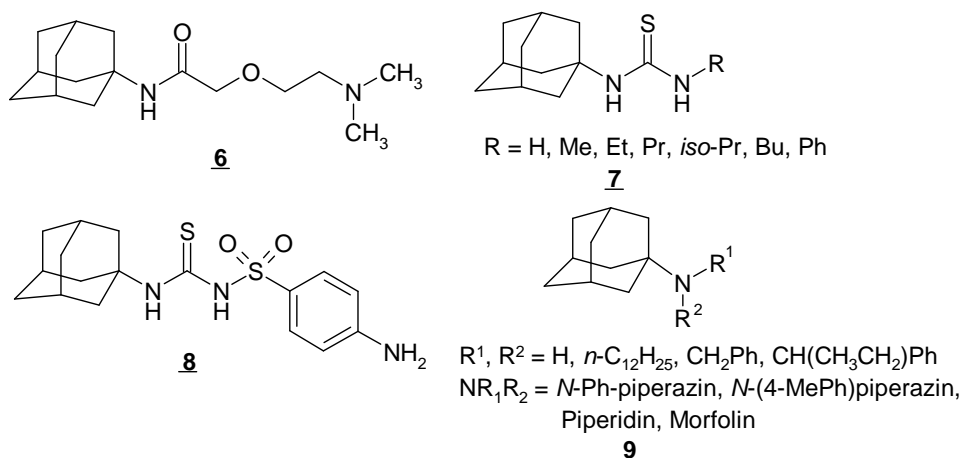
amantadinu byla zjištěna krátce po jeho objevení^{38,39}. Studie genetického základu virů ukázala, že rezistence je spojena s jednonukleotidovou změnou odpovídající jedné aminokyselinové záměně v *trans*-membráně M2 proteinu iontových kanálů⁴⁰. Toto je důležité z hlediska pochopení působení amantadinu. Virus chřipky má segmentovaný genom skládající se ze 7 nebo 8 typů segmentů ribonukleové kyseliny, u nichž může dojít k bodové mutaci a změně sekvence aminokyselin. Mutace zajišťuje chřipkovému viru vyšší úspěšnost při napadení organismu. Tento typ mutace vzniká genetickou rekombinací mezi lidskými a živočišnými viry. Dochází tak k výrazné změně v jednom nebo obou antigenech a vzniká prakticky nový typ viru, který je odpovědný za rozsáhlé pandemie postihující všechny věkové skupiny. Příkladem mohou být pandemie chřipky ve Španělsku 1918 (H1N1), Asii 1957 (H2N2), Hong Kongu 1968 (H3N2) a nedávná pandemie v roce 1997 (H5N1)⁴¹, která se vyskytla v zemích Dálného východu a odtud se rozšířila směrem do Evropy v letech 2003–2004, kdy docházelo k přenosu infekce mezi ptáky a lidmi. I přes odolnost nově vyvinutých mutací virů (H5N1) vůči M2 inhibitorům na bázi amantadinu a rimantadinu, byla objevena zcela nová virostatika na bázi kombinace inhibitoru M2 a inhibitoru neuroaminidázy jako je Zanamivir **4** (Relenza[®])⁴² a Oseltamivir **5** (Tamiflu[®])⁴³ (**Obrázek 8**), které jsou účinné na dosud rezistentní viry chřipky typu A⁴⁴.



Obrázek 8. Inhibitory neuroaminidázy; Zanamivir a Oseltamivir

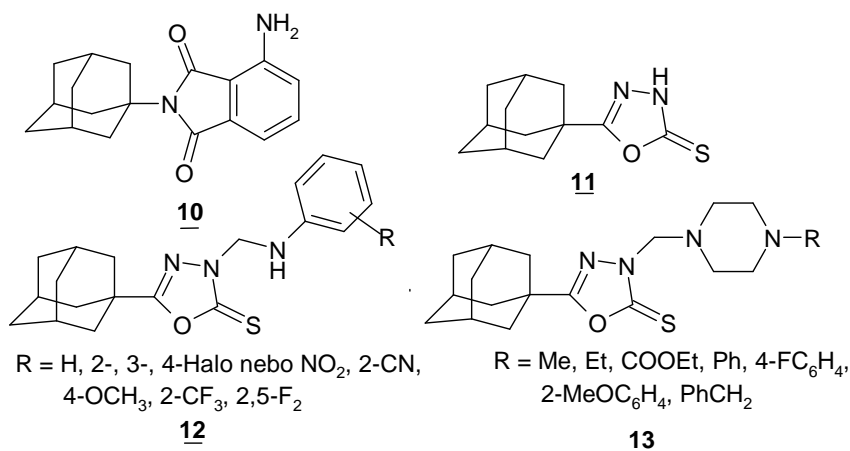
Jako výsledek hledání nových a účinnějších látek na bázi amantadinu a rimantadinu byl v roce 1971 představen Tromantadin **6**. Jednalo se o velice silný antivirální lék určený k léčbě virových kožních onemocnění jako je herpes simplex (HSV-1)⁴⁵. Tento lék však není schválen pro systematické používání kvůli jeho nežádoucím vedlejším účinkům. Další významnou látkou účinnou v boji proti herpes simplex viru (HSV-1) byl derivat 1-(1-adamantyl)thiomočoviny **7** připravený v roce 1969. Antivirová aktivita byla také prokázána u 1-(1-adamantyl)-3-[(4-aminofenyl)sulfonyl]thiomočoviny **8**, která ve

srovnání s amantadinem příznivě působila na virus A2/Asian/J305⁴⁶. Mezitím 1-adamantylované aminy **9** prokázaly silnou aktivitu proti několika kmenům patogenních virů^{47,48}. Struktury látek **7–9** jsou zobrazeny na **Obrázku 9**.



Obrázek 9. Série látek účinných proti viru chřipky A2

U několika adamantanových derivátů (viz **Obrázek 10**) byly prokázány zajímavé inhibiční účinky replikace HIV, který je původcem nemoci AIDS. Mezi nejvýznamnější sloučeniny této kategorie patří *N*-(1-adamantyl)-4-aminoisoindolin-1,3-dion **10**, který má dobré inhibiční účinky jak proti HIV-1 tak proti HIV-2⁴⁹. Další látky jako 5-(1-adamantyl)-1,3,4-oxadiazolin-2-thion **11** a jeho 3-arylaminomethyl a 3-piperazinylmethyl deriváty **12** a **13** byly původně připraveny a testovány pro chemoterapeutické účinky⁵⁰. V průběhu výzkumu se přišlo na to, že sloučenina **12** vykazovala 100, 43, a 37 % snížení HIV-1 virové replikace při koncentraci 50, 10 a 2 mg·cm⁻³.

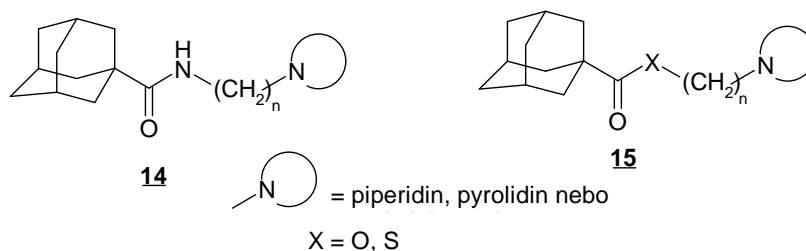


Obrázek 10. Látky testované na inhibiční účinky vůči replikaci HIV virů

Kromě výše diskutovaných účinků adamantanových derivátů proti herpes, chřipce a viru HIV, vzbuzují v poslední době adamantanové deriváty pozornost některých hepatologů, kteří zkoumají vliv amantadinu na zlepšení klinické terapeutické účinnosti kombinace interferonu a ribavirinu proti viru hepatitidy C (HCV)^{51,52}.

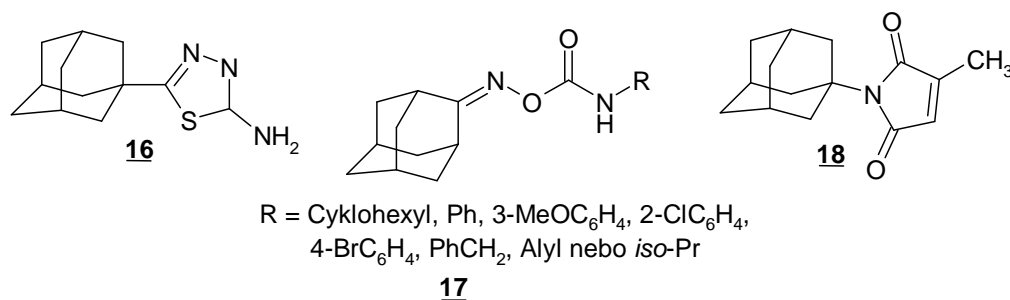
1.2.1 Adamantanové deriváty s antimikrobiálním účinkem

U několika adamantanových derivátů (**Obrázek 11**) jsou již dlouho známy antibakteriální a antifungální účinky. *N*-(Dialkylaminoalkyl)adamantan-1-karboxamid **14** vykazuje antibakteriální a antifungální účinky a navíc působí protizánětlivě. Isosterická výměna atomu dusíku amidové funkční skupiny za atom kyslíku nebo síry poskytující odpovídající ester nebo thioester **15**, měla za následek zlepšení antibakteriální, protiplísňové a protizánětlivé aktivity⁵³.



Obrázek 11. Deriváty adamantanu s antimikrobiálními účinky

Silné fungicidní účinky byly také prokázány u 2-(1-adamantyl)-5-amino-1,3,4-thiadiazolu **16** (**Obrázek 12**), který se používá jako typická protiplísňová desinfekce⁵⁴. Mezitím byl u 2-adamantan-onoxim-karbamatů **17** (**Obrázek 12**) prokázán *in vitro* fungicidní účinek proti kvasinkám a mykóze⁵⁵. Dále pak Wang a kolektiv připravili sérii *N*-(1-adamantyl)maleimidu s potenciálními protinádorovými a antimikrobiálními účinky⁵⁶. U *N*-(1-adamantyl)citraconimidu **18** (**Obrázek 12**) bylo zjištěno, že vykazuje cytotoxicitu vůči buněčným liniím typu Colo 205, Hep G2, SK-BR-3 a Molt. Kromě toho, tento derivát vykazoval také dobré *in vitro* účinky proti *Staphylococcus aureus* a *Trichophyton mentagrophytes*.

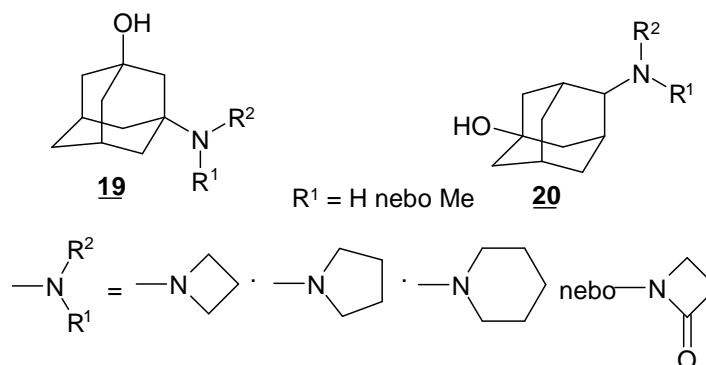


Obrázek 12. Antifungální a citotoxické deriváty **16**, **17**, **18**

1.2.2 Adamantanové deriváty působící na CNS i jako inhibitory 11 β -HSD1

Vysoká lipofilita jak samotného adamantanu tak jeho derivátů 3-hydroxy-1-adamantan aminu **19** a 4-hydroxy-1-adamantan aminu **20** (Obrázek 13) umožňuje těmto látkám procházet přes hematoencefalickou membránu a udržovat tak vysokou hladinu těchto derivátů v centrálním nervovém systému.

Po schválení amantadinu a rimantadinu pro léčbu chřipky vedlo užívání těchto léků k nežádoucím účinkům na CNS. Tyto látky kromě nežádoucích kardiovaskulárních účinků stimulovaly nespavost, nervozitu,

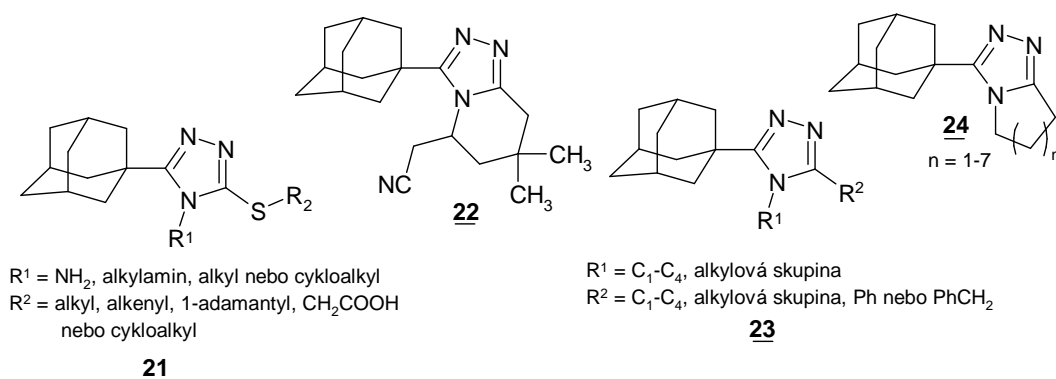


Obrázek 13. Inhibitory CNS

snižovaly koncentraci⁵⁷. Oproti tomu bylo zjištěno, že pokud adamantylaminy obsahují polární hydroxylové skupiny jak je tomu u derivátů **19** a **20** (Obrázek 13), vykazují výbornou antikataleptickou účinnost a to bez jakýchkoli nežádoucích psychomotorických příznaků, jak tomu bylo u Amantadinu. Nicméně, Amantadin je dosud nejpoužívanějším lékem proti Parkinsonově chorobě a v klinické praxi je zaveden již více než 30 let⁵⁸. Amantadin je dopaminergní, noradrenergní a serotonergní látka s neuroprotektivními vlastnostmi⁵⁹. U amantadinu bylo zjištěno, že působí jako blokátor mozkových monoaminoxidás a tím ovlivňuje přenos dopaminu⁶⁰.

V roce 2003 výzkumníci z firmy Merck registrovali patent na syntézu některých 1-adamantyl-1,2,4-triazolů **21** a jejich derivátů **22**, jakožto silných inhibitorů 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy typu 1 (11 β -HSD1)⁶¹. 11 β -Hydroxydehydrogenáza je klíčovým enzymem při metabolismu glykokortikoidů. Mezi další silné a selektivní inhibitory 11 β -HSD1 patří 1-adamantyltriazoly **23** a jejich bicycklé homology **24**. Metodami

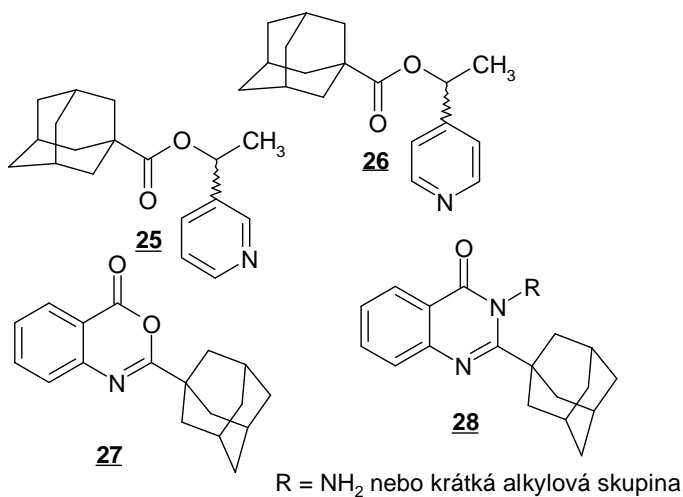
založenými na studiu vztahu struktury a účinku (QSAR) bylo prokázáno, že deriváty **23** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$) a **24** ($n=3$), jsou nejúčinnějšími inhibitory⁶². Struktury derivátů jsou znázorněné na **Obrázku 14**.



Obrázek 14. Inhibitory 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1

1.2.3 Adamantanové deriváty s protinádorovou aktivitou

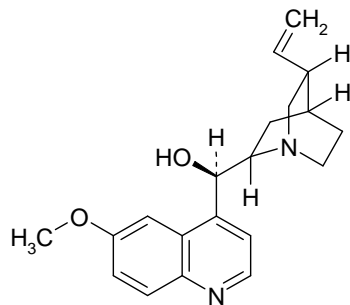
U některých adamantanových derivátů byla objevena rovněž protinádorová aktivita. Příkladem jsou látky odvozené od (*S*)-1-(3-/4-pyridyl)ethyl-adamantan-1-karboxylátu **25** a **26**, které se vyznačují tím, že mají silný inhibiční účinek vůči 17 α -hydroxylyáze a C_{17,20}-lyáze. Kromě toho bylo zjištěno, že deriváty **25** a **26** (**Obrázek 15**) jsou odolné vůči esterázám. Mezi další zajímavé sloučeniny patří 2-(1-adamantyl)-3,1-benzoxazin-4-on **27** a 2-(1-adamantyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on **28** (**Obrázek 15**), které vykazují nejen protinádorovou aktivitu, ale také jsou účinné proti HIV-1^{63,64}.



Obrázek 15. Deriváty s protinádorovou aktivitou

2 Sloučeniny s chinolinovým skeletem

Chinolin byl poprvé izolován z uhlého dehtu v roce 1834 Ferdinandem Rungem Friedblichem. Chemické deriváty chinolinu, jako je např. chinin



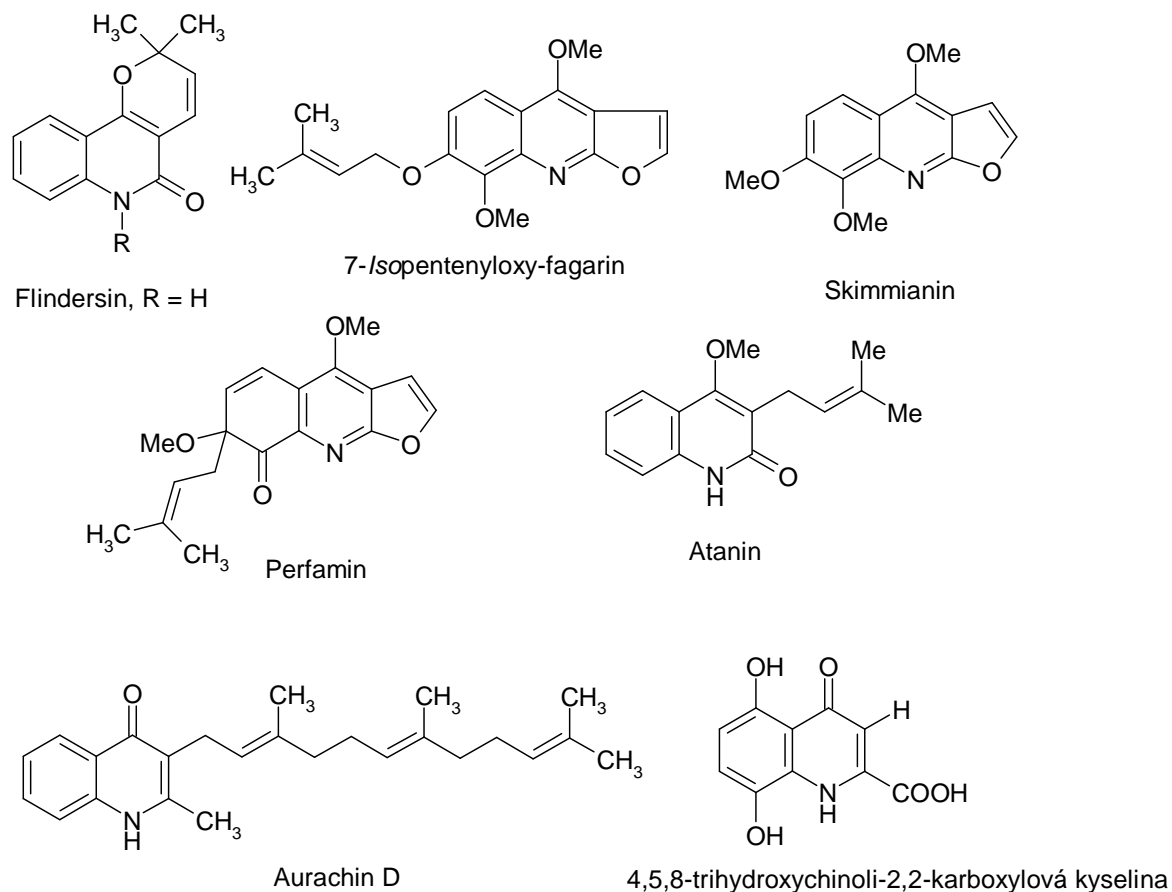
Obrázek 16. Struktura chininu

(**Obrázek 16**), se přirozeně vyskytují v rostlinách a řadí se do skupiny alkaloidů. Vzhledem k vysoké rozpustnosti některých derivátů chinolinu ve vodě a antibakteriálním účinkům, mají tyto látky významný potenciál v oblasti medicíny. Sloučeniny chinolinu jsou látky široce používané pro syntézu léčiv, především antimalarik a sloučenin inhibující DNA gyrázu.

2.1 Přírodní sloučeniny obsahující chinolin-4-onové jádro

V přírodě se vyskytuje mnoho alkaloidů s chinolin-4-onovým jádrem. Převážná většina chinolinových sloučenin byla izolována z rostlin čeledi *Rutaceae*⁶⁵ a to převážně z routy vonné (*Ruta graveolens*), kterou můžeme nalézt i v ČR, kde se pěstuje jako léčivka. Tato rostlina pochází z jižní Evropy, Balkánského poloostrova a Krymu, zde roste spíše ve vyšších polohách v sušších a kamenitých půdách. Routa vonná patří mezi klasické byliny využívané v lidovém lékařství. První písemné zmínky o použití routy vonné k léčebným účelům proti řadě infekčních onemocnění, zejména bakteriálního původu, se datuje již do 16. století. Nejvíce ceněná byla jako preventivní ochrana proti moru⁶⁶. Z pohledu farmaceutického jsou nejvýznamnějšími složkami routy vonné tyto alkaloidy: 7-*iso*-pentenyloxy- γ -fagarin, atanin, skimmianin, flindersin a perfamin (**Obrázek 17**)^{67,68}. U těchto alkaloidů byla prokázána protinádorová aktivita proti buněčných liniím RAJI, Jurkat, KG-1a, HEP-2, MCF-7, HL-60 a HL-60/MX1. Nejvyšší cytotoxický efekt byl pozorován na buněčné linii akutní lymfoblastické leukémie.

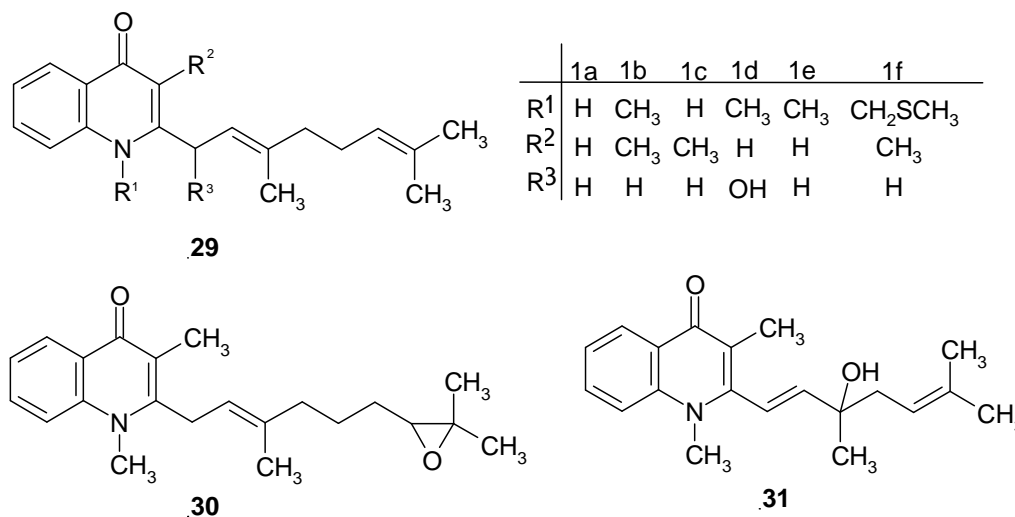
Chinolin-4-ony s antimikrobiálními účinky byly v menší míře také izolovány z některých mikroorganismů, například rodu *Pseudonocardia*⁶⁹ (Aurachin D⁷⁰, **Obrázek 17**), z hub rodu *Oceanapia*, *Aplisina aerophoba*, *Veronigia aerophoba*, *Dendrilla membranosa*⁷¹⁻⁷⁵ (4,5,8-trihydroxychinolin-2,2-karboxylová kyselina⁷⁰, **Obrázek 17**), dále pak z korálu *Nephthea chabroil*⁷⁶, z některých kaktusů rodu *Echinopsis*⁷⁷ a dalších rostlin rodu *Ephedra*⁷⁸⁻



Obrázek 17. Alkaloidy izolované z routy vonné a z některých mikroorganismů

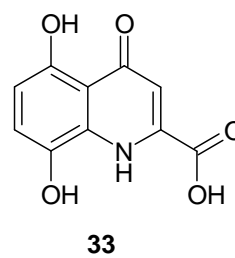
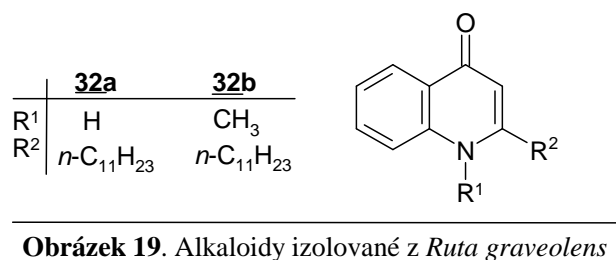
2.1.1 Přírodní sloučeniny s bakteriostatickými účinky

Tyto látky se vyznačují dlouhým uhlíkovým řetězcem v poloze 2. Řada těchto látek byla izolována z bakterií rodu *Pseudonocardia*⁸², které můžeme nalézt také v orgánech mravenců rodu *Atta* a *Acromyrmex*⁸³. Spolu s rodem bakterií *Streptomyces* tvoří v orgánech mravenců velmi zvláštní symbiózu. Tyto mikroorganismy produkují antimikrobiální látky, kterými mravenci potlačují růst nežádoucích mikroorganismů v mraveništi a podporují tak růst houby z čeledi *Agaricaceae*, která je hlavním zdrojem potravy tohoto druhu mravenců. U chinolin-4-onů **29a-f**, **30** a **31** (Obrázek 18) izolovaných z mikroorganismu rodu *Pseudonocardia* byly prokázány antimikrobiální účinky *in vitro* vůči bakteriím *Helicobacter pylori*⁸⁴.



Obrázek 18. Chinolin-4-ony s antimikrobiálními účinky

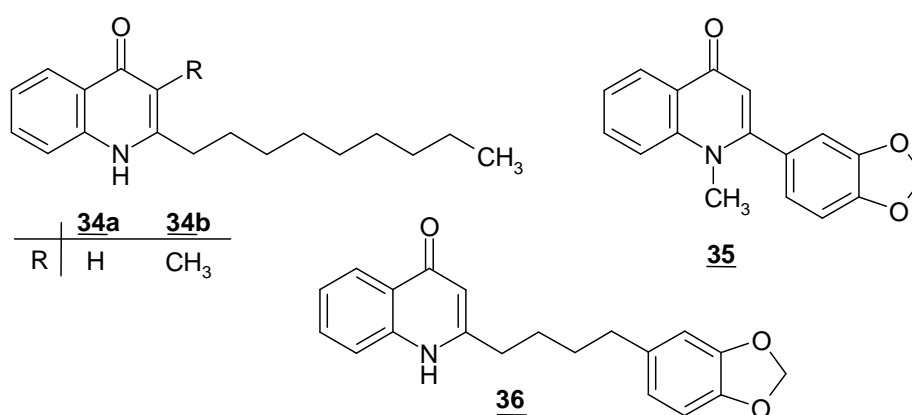
Bakteriostatické účinky byly také popsány u některých derivátů chinolin-4-ony izolovaných z rostlinných materiálů z čeledi *Rutaceae*. Také v těchto sloučeninách je na chinolonový skelet navázan dlouhý uhlíkatý řetězec, který je na rozdíl od sloučenin **29**, **30**, **31** na svém postranním uhlíkatém řetězci nerozvětvený. Z rauty vonné (*Ruta graveolens*) byly izolovány alkaloidy **32a**⁸⁵ a **32b**⁸⁶ (**Obrázek 19**). Od zmíněných bakteriostatických látek se svou strukturou i účinkem značně odlišuje alkaloid **33**, tedy 4,5,8-trihydroxychinolin-2-karboxylová kyselina (**Obrázek 20**) izolovaná z antarktické houby *Dendrilla membranosa*. Alkaloid izolovaný z této houby vykazoval inhibiční účinky vůči bakteriím *Staphylococcus aureus*⁸⁷, což je Gram-pozitivní kok. U předešlých látek byly zaznamenány účinky jen na Gram-negativní mikroorganismy.



Obrázek 20. Alkaloid izolovaný z houby *Dendrilla membranosa*

2.1.2 Přírodní sloučeniny s fungicidními účinky

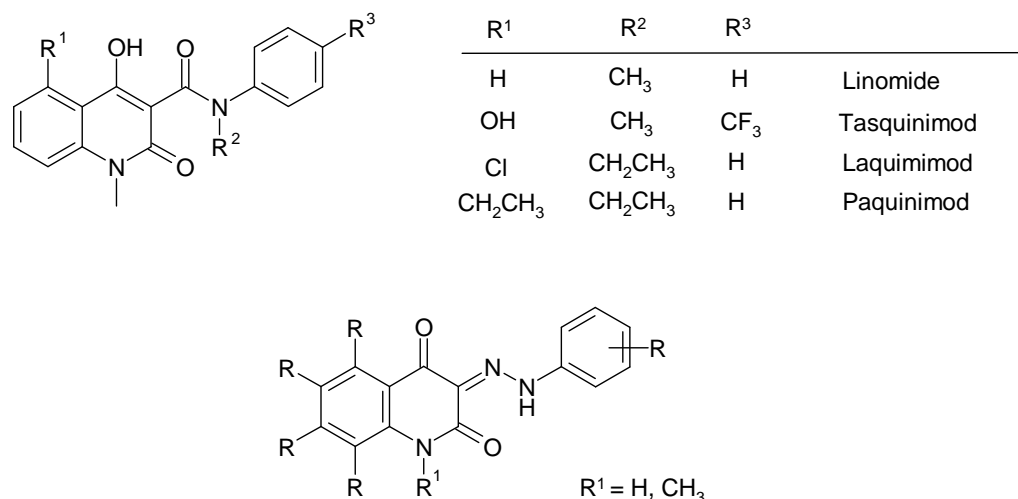
Fungicidní účinky vykazovaly látky **34**, **35**, **36** (Obrázek 21), které byly z převážné části izolovány z routy vonné. Látka **36** byla izolována také z *Evodia rutaecarpa* a z *Pseudomonas auregonosa*. Účinnost těchto alkaloidů byla prokázána u hub rodu *Colletotrichum acutatum* Simmonds, *Colletotrichum fragaria*, Brooks, *Colletotrichum gloesporioides* Penz. et Sacc., *Fusarium oxysporum* Schlechtend Fr., *Botrytis cinerea* Pers., *Phomopsis obscurans* a *Phomopsis viticola*⁸⁸⁻⁹². Obzvláště významným alkaloidem izolovaným z řady rostlin je pak graveolin **35**, který kromě fungicidních vlastností vykazuje také antikoagulační, cytotoxické⁹³ a herbicidní účinky⁹⁴.



Obrázek 21. Chinolin-4-ony s fungicidním účinkem

2.2 Sloučeniny připravené syntetickou cestou

Objev antibakteriálního působení chinolonů patří mezi mnohé náhodné objevy, spojené s výzkumem nových léčiv. Od objevu antibakteriálního účinku kyseliny nalidixové při léčbě močových infekcí v roce 1962, bylo syntetizováno a vyzkoušeno mnoho sloučenin obsahujících základní skelet kyseliny 4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové. Zavedení atomu fluoru do polohy 6 pak vedlo k objevu nových derivátů chinolonů, jejichž antibakteriální účinnost několikanásobně převyšovala účinnost kyseliny nalidixové. Objev DNA gyrázy (topoisomerázy II) a později topoisomerázy IV vedl k pochopení mechanismu antibakteriálního účinku chinolonů³. Recentní studie ukazují zajímavé biologické účinky také u 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamidů, z nichž nejznámější jsou tasquinimod, laquinimod a paquinimod a 3-hydrazinylidenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (Obrázek 22)⁹⁵.



Obrázek 22. Struktury 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-karboxamidů a 3-hydrazinylidenchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu

2.2.1 Charakteristika chinolonových chemoterapeutik

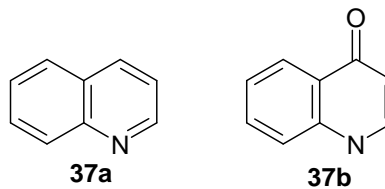
Tato skupina farmak byla zavedena do klinické praxe koncem 60. let 20. století, což znamená, že praktické využití těchto chemoterapeutik má více než čtyřicetiletou historii. Z hlediska mechanismu účinku se jedná o inhibitory DNA gyrázy⁹⁶. Chinolonová chemoterapeutika jsou primárně baktericidní látky, které lze podle antibakteriální aktivity, průniku do tkání a šířky antibakteriálního spektra rozdělit do čtyř generací. Chinolony I. generace představují hydrofilní látky řadící se mezi tzv. nefluorované chinolony a byly zpravidla používány při léčbě infekcí močových cest. Působí převážně na Gram-negativní bakterie. Mezi základní představitelé patří kyselina nalidixová a oxolinová. Chinolony II. generace vykazují menší hydrofilitu než látky I. generace. Chinolony II. generace se používají pro léčbu infekcí močových cest a jejich profylaxe, alternativní léčbu kapavky a průjmu cestovatelů. Působí také na legionely a na atypické mikroorganismy jako jsou chlamydie a mykoplazmata⁹⁷. Příkladem je norfloxacin. U III. generace chinolonů je spektrum působení rozšířeno i na Gram-positivní bakterie. Jedná se o skupinu látek s výbornou biologickou dostupností po per-orálním podání. Používají se pro léčbu infekcí vyvolaných *Pseudomonas auruginosa*, bakteriální gastroenteritidy. Příkladem takového léčiva je Ciprofloxacin. Dále se v této skupině látek najdou léky používané pro léčbu lehčích až středně těžkých infekcí kostí, kloubů, kůže a měkkých tkání. Do této skupiny můžeme zařadit léky jako je například Ofloxacin nebo Pefloxacin. Poslední skupinu tvoří chinolony IV. generace. Tato skupina látek má rozšířené spektrum působení také proti anaerobům. Mnoho těchto látek jsou také účinné

na penicilin rezistentní pneumokoky. Nejvýznamnějšími představiteli jsou sparfloxacin a trovafloxacin. Všechna výše uvedená chinolonová chemoterapeutika jsou znázorněna již v úvodu tohoto pojednání na **Obrázku 2**³.

Všem je společný mechanismus účinku, tj. inhibice bakteriální gyrázy, enzymu zodpovědného za správné splétání a rozplétání řetězců bakteriální nukleové kyseliny v průběhu G fáze buněčného cyklu.

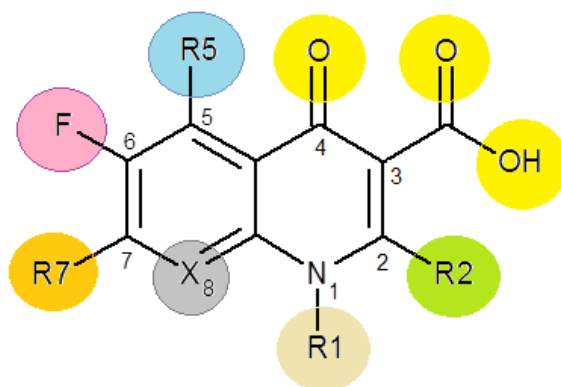
2.2.2 Vlastnosti funkčních skupin chinolonových chemoterapeutik

Základní skelet struktury všech chinolinových chemoterapeutik představuje chinolin (**Obrázek 23, 37a**). Dnes se však prakticky všechna chinolinová chemoterapeutika odvozují od jeho oxoderivátu a to 4-chinolonu (**Obrázek 23, 37b**). Sterling popsal v roce 1962 první chinolonové chemoterapeutikum kyselinu nalidixovou, která byla získána jako nečistota v průběhu výroby chlorochinu. Toto antibiotikum je řazeno do skupiny chinolonových chemoterapeutik, přestože se jedná o derivát naftyridinu.



Obrázek 23. Struktura chinolinu **37a**,
struktura chinolin-4-onu **37b**

Pro antibakteriální účinnost chinolonů je důležitá přítomnost substituentů na C6, C7, C8 a N1. Na C6 je ve většině případů navázán atom fluoru. Na C7 byla dříve vázaná methylová skupina, avšak v poslední době je na C7 vázán nejčastěji piperazinový kruh, který je zodpovědný za interakce chinolonů s teofylinem, cyklosporinem a některými nesteroidními antirevmatiky. Optimální antibakteriální účinek má molekula chinolonu tehdy, má-li na N1 substituovanou cyklopropylovou skupinu, mezi C2 a C3 dvojnou vazbu, na C3 uhlíku je vázaná karboxylová skupina a na C4 oxoskupina, atom fluoru je navázán na C6 uhlíku a na C7 je navázán nesubstituovaný či substituovaný piperazin, případně 5-ti členný pyrrolidin, který zvyšuje účinnost molekuly na Gram-pozitivní bakterie⁹⁸. Rozložení jednotlivých funkčních skupin je patrné na **Obrázku 24**.



Obrázek 24. Struktura a umístění substituentů v chinolonovém chemoterapeutiku

2.2.3 Mechanismus účinku chinolonových chemoterapeutik

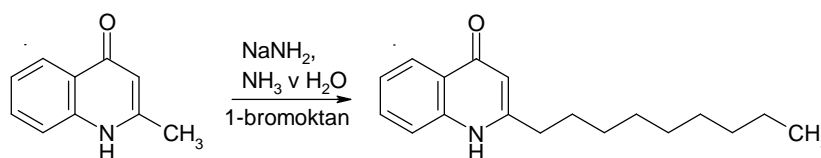
Chinolony se váží přímo na 5' konce jednovláknové DNA vznikající při odvíjení („odbalování“) chromozomální DNA, které nastává na počátku replikace DNA a zabraňují tak rozdělení na dceřiné chromozomy. Molekuly chinolonových terapeutik se pravděpodobně vážou nejen na molekuly enzymu gyrázy, ale i na rozštěpenou DNA. Afinita k oběma těmto potenciálním cílům se u jednotlivých chinolonových látek liší. Tímto procesem se znemožní další odvíjení i navíjení DNA. Na tyto zlomy působí různé bakteriální endonukleázy, čímž se DNA štěpí na fragmenty. Mechanismus účinku kyseliny oxolinové spočívá v letální desynchronizaci bakteriálního metabolismu způsobené včleňováním do DNA, zatímco syntéza RNA a bílkovin probíhá nerušeně dále. Nevýhodou je, že v mnoha případech vzniká rezistence na tyto preparáty poměrně rychle a někdy i během první léčby^{99–101}

2.3 Možnosti syntézy chinolonových derivátů

Chinolonové deriváty se dříve připravovaly pomocí kondenzačních reakcí za použití vysokých teplot a silných bází. Příkladem může být kondenzace ethyl-benzoylacetátu s anilinem při teplotě 240–250 °C, kdy dochází k cyklizaci za vzniku chinolin-2-onu. Alternativou je příprava iminu reakcí z acetofenonu a anthranilamid s následným uzavřením kruhu pomocí LDA při –30 °C. Tímto postupem získáváme chinolin-3-ony. Chinolin-4-ony lze připravit benzoylací 2-aminoacetofenonu s následnou cyklizací indukovanou *t*-BuOK při 70 °C po dobu přibližně 24 h. Oxo skupiny v chinolin dionech mohou být například vázány do poloh 2,4; 5,6; 3,5. Chinolin-2,4-diony substituované v polohách 1 a 3 lze připravit například kondenzační reakcí z diethyl-2-alkylmalonátů s vhodně substituovanými aniliny¹⁰².

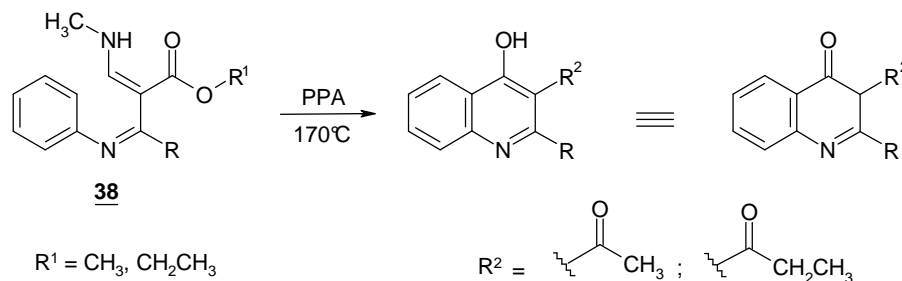
V následujícím textu jsou shrnuty příklady syntetických strategií vedoucí k výstavbě chinolonového skeletu a v další kapitole pak reakce vedoucí k substituovaným chinolinům. Příprava chinolin-4-onů substituovaných v poloze 2 je důležitá z hlediska potřeby sloučenin s delším alkylovým řetězcem v této poloze. Příkladem zavedení dlouhého alkylového řetězce do polohy 2 může být reakce 1-bromoktanu v přítomnosti amidu sodného a posléze vodného amoniaku¹⁰³, (**Schéma 1**). Pomocí této metody je možné navázat na chinolonový kruh do polohy 2 požadovaný alkylový řetězec, nicméně se nejedná o konstrukci heterocyklického skeletu.

Schéma 1

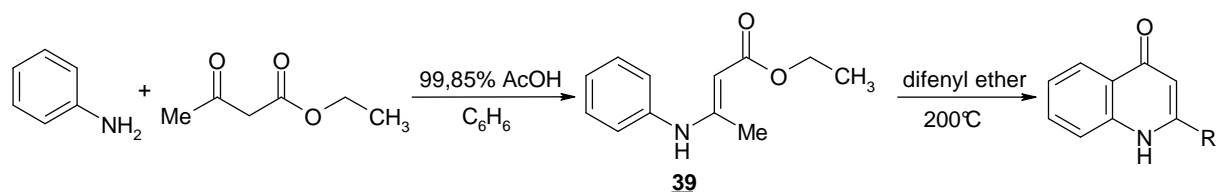


V roce 1961 byla pro uzavření chinolonového kruhu poprvé použita kyselina polyfosforečná (PPA)¹⁰⁴. Zahříváním esterů **38** v PPA při teplotě 170 °C dochází k tvorbě chinolonů, jak ukazuje **Schéma 2**.

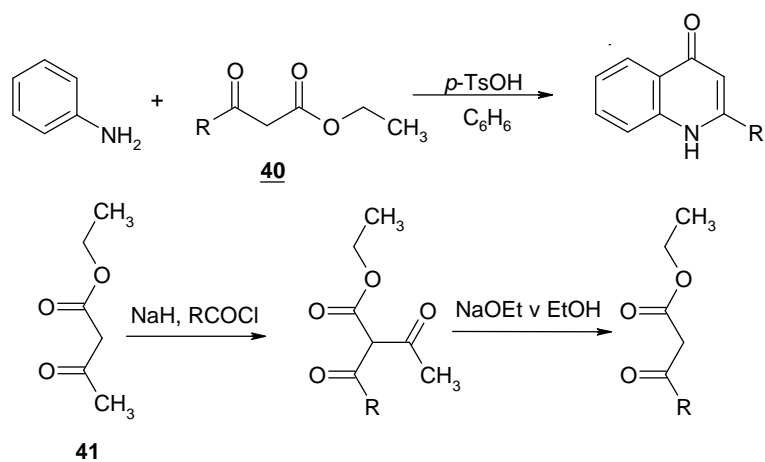
Schéma 2



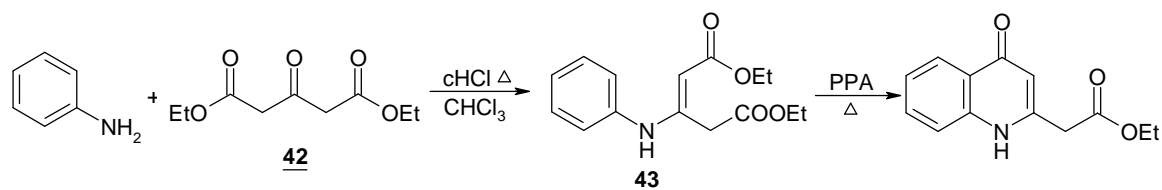
Chinolin-4-ony je možné připravit také pomocí Conradovy-Limpachovy syntézy. Jedná se o kondenzaci β -oxoesteru s anilinem za vzniku enamínu **39** jakožto produktu kondenzace, který je dále refluxován za relativně vysoké teploty v difenyletheru za vzniku chinolin-4-onu (**Schéma 3**)^{105, 106}.

Schéma 3

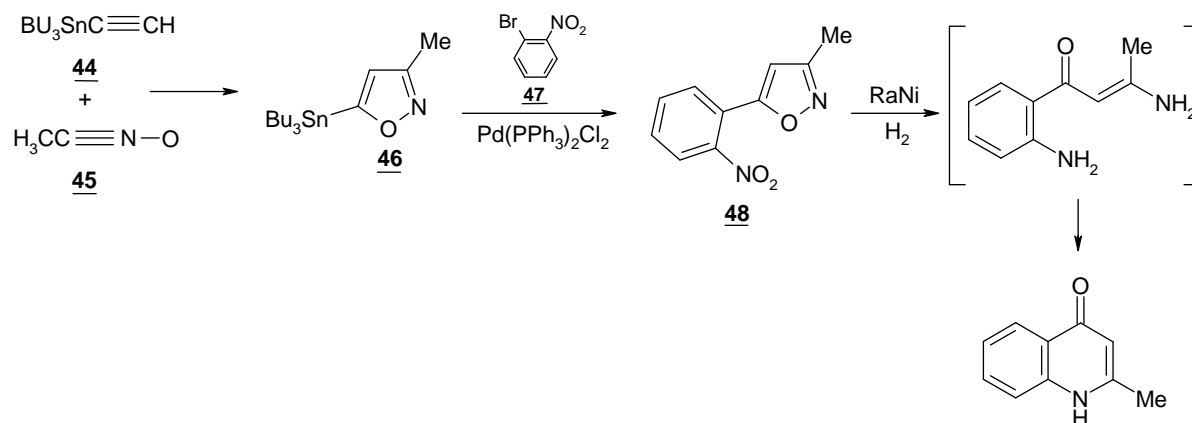
Obdobu Conradovy-Limpachovy syntézy představuje metoda zobrazená na **Schématu 4**, která také využívá k přípravě chinolin-4-onů reakci β -oxoesterů s anilinem. Samotná reakce je katalyzována pomocí kyseliny 4-methylbenzensulfonové v prostředí benzenu. Výchozí β -oxoestery **40** byly připraveny acylací ethyl-acetoacetátu **41** chloridem příslušné kyseliny v přítomnosti hydridu sodného, následnou reakcí s ethoxidem sodným a závěrečnou deacetylací^{107–109}.

Schéma 4

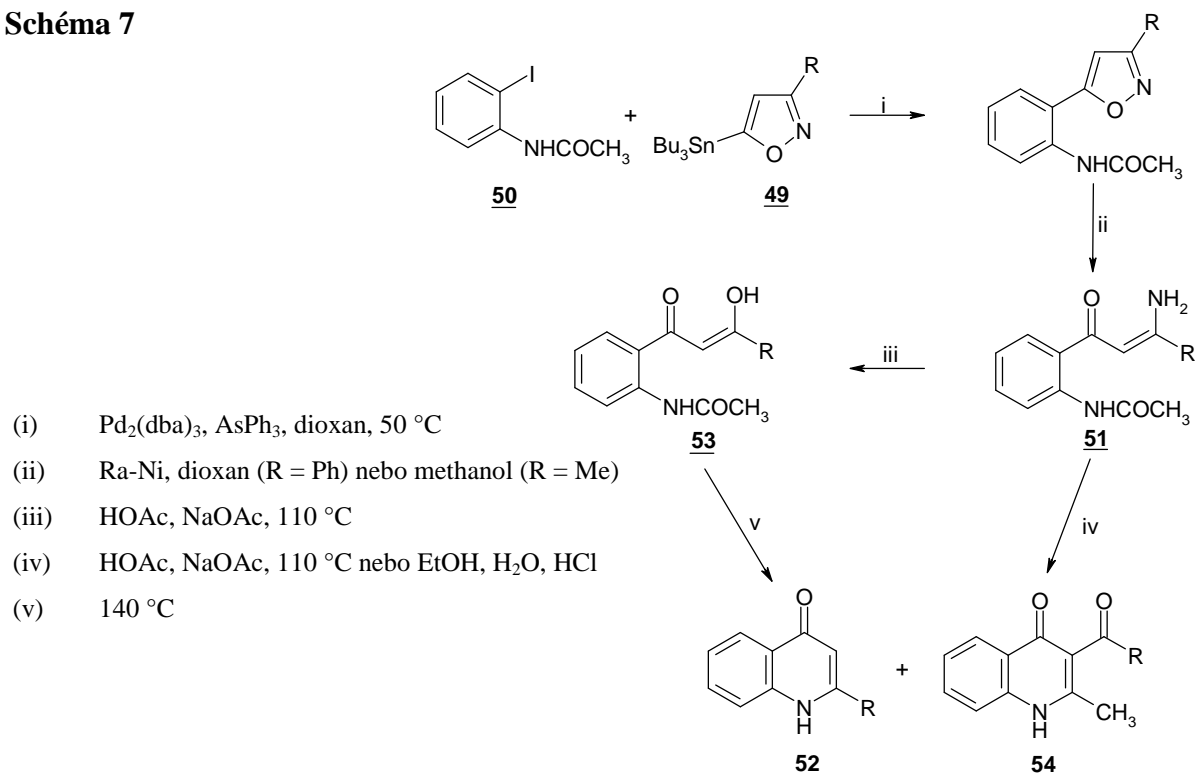
Další obdobou předešlé metody názorněnou na **Schématu 5** je náhrada β -oxoesteru diethyl-3-oxoglutarátem **42**. Takto vzniklá reakční směs je refluxována v chloroformu za vzniku enaminu **43** jakožto meziprojektu, který se následně zahřívá v přebytku PPA a cyklizuje na požadovaný chinolin-4-on.

Schéma 5

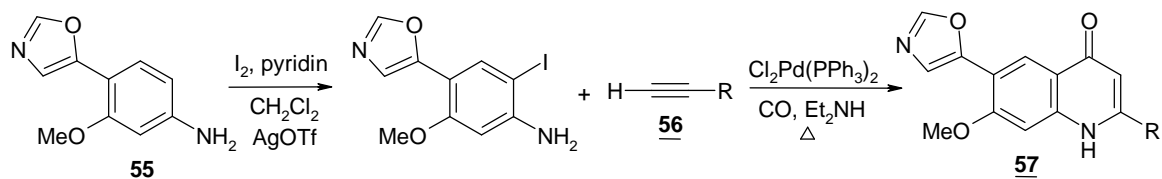
Příprava 2-methyl-(1*H*)-chinolin-4-onu prostřednictvím 5-(tributylstannyl)isooxazolů je dalším způsobem, jak se přes vhodné intermediáty dostat k 2-substituovaným chinolin-4-onům. Tato metoda zahrnuje syntézu 5-(tributylstannyl)isooxazolů **46** za použití tributylethynynstananu **44** a *N*-oxidu acetonitrilu **45**. Sloučenina **46** dále reaguje s 3-bromnitrobenzenem **47** za přítomnosti palladnatého katalyzátoru za vzniku fenylisooxazolové struktury **48**. Následně dochází na RaNi ke katalytické hydrogenaci, otevření isooxazolového kruhu a k cyklizaci na požadovaný 2-methyl-(1*H*)-chinolin-4-on¹¹⁰ (**Schéma 6**).

Schéma 6

Metoda založená na Heckově-Stillově kaplingu využívá pro přípravu chinolonu reakci organocíníčitého derivátu **49** a *N*-(2-jodfenyl)acetanilidu **50** s následnou katalytickou redukcí, kdy dochází k otevření oxazolového kruhu. Vzniklý dion **51** může být cyklizován přímo na chinolon **52** působením kyselého vodného ethanolu nebo refluxován v prostředí kyseliny octové a octanu sodného při teplotě 140 °C. Pokud dosáhne reakční teplota pouze 110 °C, nedochází k uzavření kruhu a NH₂ skupina se hydrolyzuje na OH, viz struktura **53**. V takovém případě musí být reakční směs dále zahřívána na 140 °C, aby došlo k vytvoření požadovaného chinolonu **52**, (**Schéma 7**). Touto reakcí vzniká směs produktů **52** a **54**, přičemž produkt **54** vzniká zpravidla ve vyšším výtěžku oproti chinolonu **52**¹¹¹.

Schéma 7

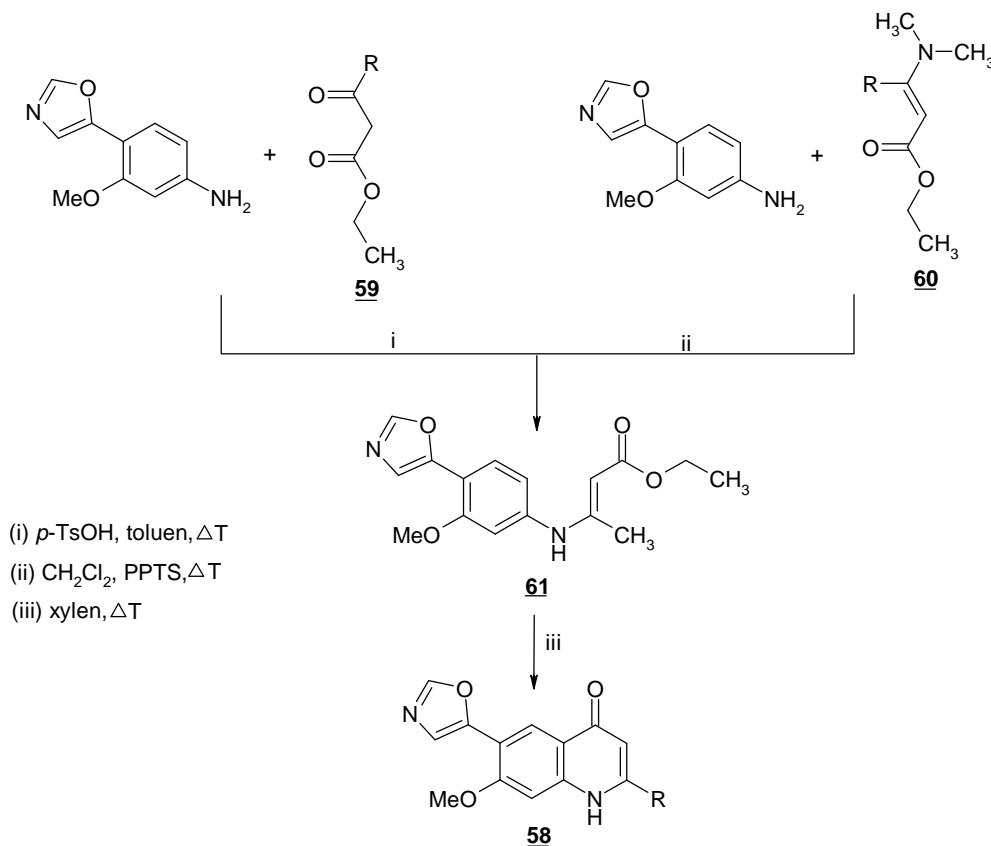
Chinolony substituované do poloh 2, 6 a 7 byly zkoumány ve vztahu k inhibici inosin 5'-monofosfát dehydrogenázy (IMPDH). V rámci této studie byly popsány dvě syntetické cesty založené na výstavbě dusíkatého kruhu z acetylenového prekursoru a oxidu uhelnatého. Obě vychází z 3-methoxy-4-(oxazol-5-yl)benzenaminu **55**. První krok v reakci znázorněné na **Schématu 8** zahrnuje jodaci aromatického kruhu s následnou reakcí s vhodným alkynem **56** a CO v přítomnosti palladnatého katalyzátoru za vzniku požadovaného chinolonu **57**¹¹².

Schéma 8

Další alternativní metoda pro přípravu chinolonu **58** znázorněná na **Schématu 9** využívá syntézu β -oxoesteru **59** za refluxu v prostředí toluenu za použití p -TsOH, jakožto katalyzátoru (trasa A) nebo 3-(dimethylamino)but-2-enoátu **60** v refluxujícím dichlormethanu (trasa B). Obě reakce se uskutečňují v prostředí TsO^-PyH^+ . Výsledkem reakcí je vznik

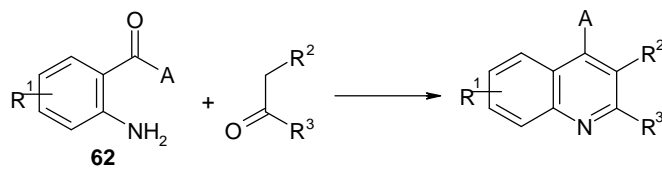
enaminového meziproductu **61**, který se následně zahřívá v xylenu, kdy dochází k uzavření pyridinového kruhu za vzniku 7-metoxy-6-(oxazol-5-yl)-2-alkyl-4-(1*H*)-chinolonu.

Schéma 9

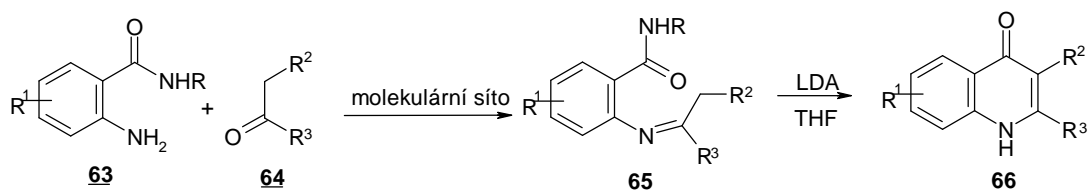


Niementowského syntéza pro přípravu 2,3-disubstituovaných-(1*H*)-chinolin-4-onů je další syntetickou možností, podobnou Friedländerově a Pfitzingerově metodě, pro syntézu chinolinového kruhu. Povaha A skupiny v molekule **62**, se odvíjí od použité metody (**Schéma 10**). Pro Friedländerovu metodu platí, že $A = \text{H}$, R ; pro Pfitzingerovu metodu $A = \text{CO}_2\text{Na}$; a pro Niementowského reakci platí, že $A = \text{OH}$, OR , NH_2 ¹¹³.

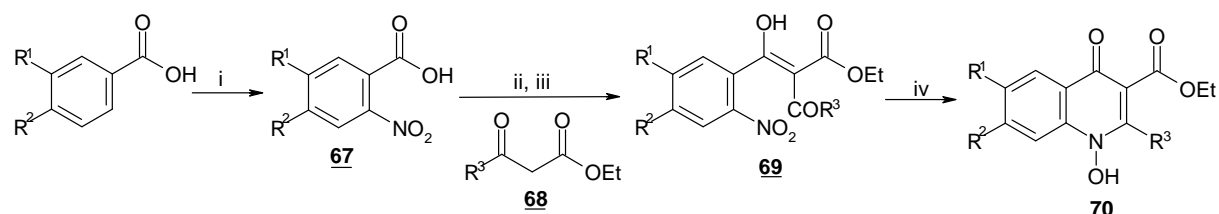
Schéma 10



V Niementowského syntéze se pro přípravu 2,3-disubstituovaných chinolin-4-onů používají jak anilínové deriváty tak *o*-amino-karboxylové sloučeniny. V jedné popsané syntéze (**Schéma 11**) je použit také anthranilamid **63**, který s ketonem **64** reaguje za vzniku meziproductu iminu **65**. Tento meziproduct dále reaguje s diisopropylamidem litným (LDA) v prostředí THF za vzniku 2,3-disubstituovaných-4-chinolonu **66**¹¹³.

Schéma 11

Pro přípravu *N*-hydroxychinolin-4-onu může být použita metoda vycházející z Niementowského syntézy. Výchozí látkou je nitrobenzoová kyselina **67**, vyrobená z příslušné kyseliny benzoové. Kyselina **67** je převedena na chlorid kyseliny a následnou kondenzací s β -oxoestery **68** vznikají sloučeniny **69**. Vzniklý dioxoester může být posléze převeden katalytickou hydrogenací na *N*-hydroxy-2-substituované chinolin-4-ony **70** (**Schéma 12**)¹¹⁴.

Schéma 12

(i) HNO₃/H₂SO₄ (ii) SOCl₂, CH₄N₂O/toluen

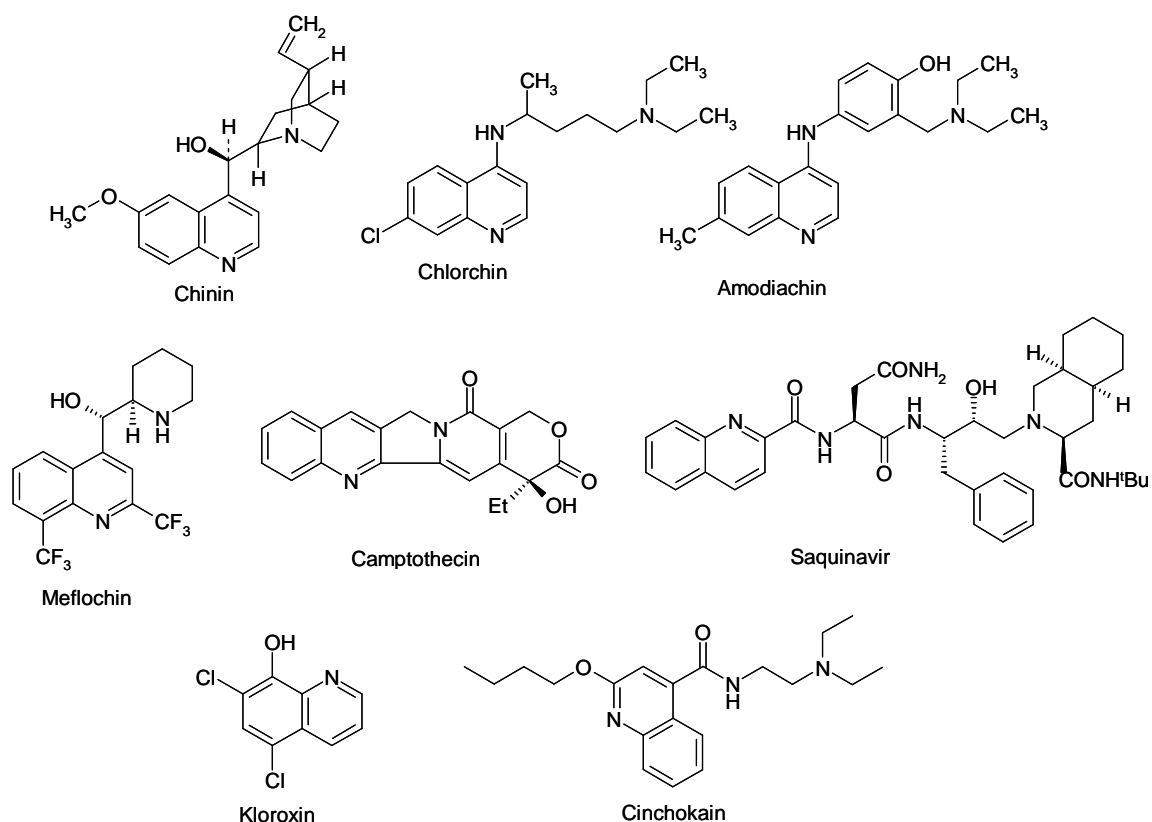
(iii) Mg, EtOH/toluen (iv) H₂, Pd-C, EtOH, 1bar

2.4 Syntézy chinolinových derivátů

Chinolinové deriváty byly stejně jako chinoliny izolované z přírodních zdrojů, případně byla celá řada zajímavých derivátů syntetizována chemickou cestou. Chinolinové deriváty (**Obrázek 25**) jsou dnes stejně používány v lékařství a biomedicíně jako chinolony.

První syntézu chinolinu provedl Skraup před více než sto lety tak, že zahřívá směs akroleinu v přítomnosti kyseliny sírové¹¹⁵. Tato syntéza byla později mnohokrát

obměňována¹¹⁶. Alternativní způsoby přípravy se později staly konvenčními postupy pro syntézu chinolinového kruhu. Jedná se například o Combesovu syntézu, která zahrnuje použití anilínu a β -dioxosloučenin, Conradovu-Limpachovu syntézu za použití anilinu a β -oxoesterů, Döebnerovu-Von Millerovu syntézu, zahrnující reakci α,β -nenasycených karbonylových sloučeniny s aniliny, Friedländerovu syntézu, kde reagují 2-aminobezaldehydy s ketony, Povarovu reakci, která zahrnuje reakci anilinu s bezaldehydem, Aza-Dielsovu-Alderovu reakci či Campsovu chinolinovou syntézu využívající 2-acylaminoacetofenon v přítomnosti OH^- iontů. Ačkoli můžeme pozorovat ohromný vývoj v přípravě chinolinových derivátů, některé syntézy s sebou přináší také řadu rizik. Příkladem mohou být extrémní podmínky reakce¹¹⁷, časová náročnost - reakce probíhají v několika krocích¹¹⁸, velké množství promotorů¹¹⁹ či použití nejrůznějších druhů, zpravidla drahých nebo nedostupných, katalyzátorů^{120,121}.

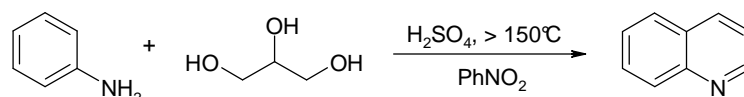


Obrázek 25. Několik chinolinových derivátů používaných v klinické praxi

2.4.1 Skraupova syntéza

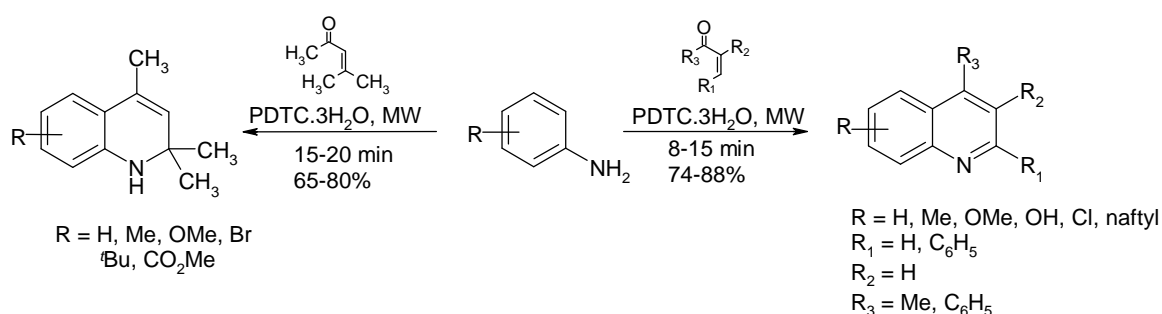
Jak již bylo řečeno, jedná se o první syntézu chinolinového kruhu a v tomto přehledu je uvedena z historických důvodů. Syntéza vychází z reakce anilinu s glycerolem v prostředí kyseliny sírové za přítomnosti mírného oxidačního činidla, jako je například nitrobenzen. Nitrobenzen slouží jako rozpouštědlo a zároveň jako oxidační činidlo (**Schéma 13**). Místo nitrobenzenu může být použita také kyselina trihydrogenarseničná, avšak reakce s nitrobenzenem bývají mírnější a bezpečnější. Pokud jsou při syntéze použity 3- a 3,4-substituované aniliny vzniká směs regioisomerů, které lze zpravidla jen těžko oddělit.

Schéma 13



Výrazné modifikace Skraupovy metody bylo dosaženo v 50. letech 20. století, kdy se při reakci využívá mikrovlnné záření. Bose a Kumar ve své práci popisují jednokrokovou syntézu vycházející z anilinu a alkyl(vinyl)ketonů za použití mikrovlnného záření a katalyzátoru 25 mol% $K_5CoW_{12}O_{40}$ (PDTC). Touto metodou lze připravit řadu chinolinů a dyhydrochinolinů. Takto upravená Skraupova reakce je velmi jednoduchá, čistá a vysoce efektivní (**Schéma 14**)^{115,122}.

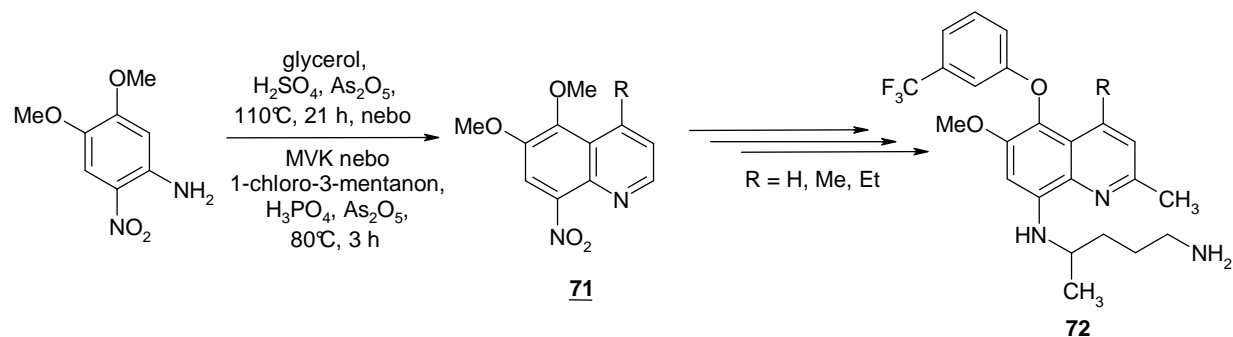
Schéma 14



Přestože by se mohlo zdát, že za více než sto let bude Skraupova metoda dávno zapomenuta, lze v aktuální literatuře nalézt syntézy látek založené právě na tomto principu. Tak například mírnou úpravou Skraupovy syntézy byla připravena látka **72**, u které byla prokázána antimikrobiální aktivita a také účinky proti malárii. Tento chinolinový derivát byl připraven několikastupňovou syntézou přes 4-alkyl-5,6-dimethoxy-8-nitrochinolin **71**, který

vznikal z 4,5-dimethoxy-2-nitroanilinu a glycerolu v kyselině sírové za přítomnosti As_2O_5 (**Schéma 15**)¹²³.

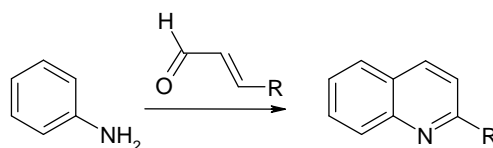
Schéma 15



2.4.2 Döebnerova-Von Millerova syntéza

Döebner a Von Miller zkusili připravit chinolinové deriváty nahrazením 1,2-glykolů α,β nenasyčenými aldehydy. Tato metoda (**Schéma 16**) je sice jednoduchá, výtěžky však nejsou vysoké a izolace produktů je obvykle dosti obtížná kvůli rozsáhlé kyselé katalyzované polymeraci výchozích α,β -nenasyčených aldehydů. Bylo zjištěno, že pokud reakce běží v prostředí rozpouštědla například v toluenu či benzenu, dochází k potlačování polymerace, zlepšují se výtěžky reakce a zjednodušuje se izolace chinolinů. V této souvislosti je zajímavé poznamenat, že značný počet chinolinů byl syntetizován z benzyldenaminů a ketonů v přítomnosti HCl a DMSO za aerobních podmínek¹²⁴.

Schéma 16

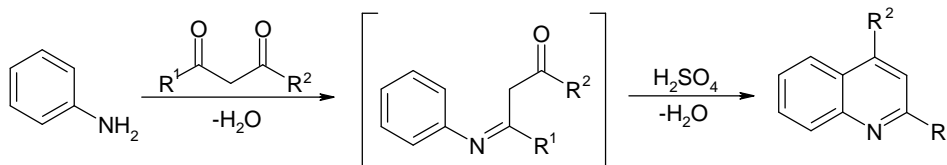


2.4.3 Combesova syntéza

Mezi další neméně významné metody přípravy chinolinových derivátů patří Combesova reakce zahrnující dva kroky. Prvním krokem je kondenzace arylaminu s 1,3-dioxoderivátem (oxoaldehydem nebo dialem). Druhým krokem je cyklodehydratace za použití koncentrovaných minerálních kyselin, jako je například H_2SO_4 (**Schéma 17**). Samotná

cyklizace probíhá jako elektrofilní substituce přes *O*-protonovaný aminoketon s následnou ztrátou vody a uzavřením kruhu za vzniku chinolinu. Combesova metoda se používá k syntéze 2- a 4-substituovaných chinolinů¹²⁵.

Schéma 17

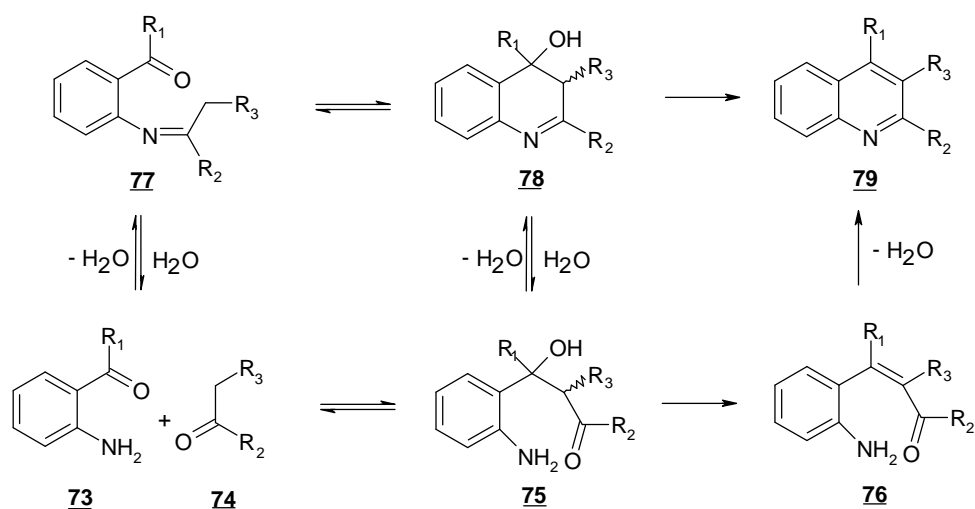


2.4.4 Friedländerova kondenzace

Friedländer poprvé připravil chinolin v roce 1882 kondenzací *o*-aminobezaldehydu s acetaldehydem v přítomnosti hydroxidu sodného. Tento typ reakce je od té doby rozsáhle prozkoumáván a modifikován. Friedländerova syntéza v podobě moderních modifikací představuje rychlou a efektivní metodu přípravy různých polysubstituovaných chinolinů. Reakce může probíhat jak v bazickém tak v kyselém prostředí a některé chinoliny mohou být také připraveny jednoduše zahříváním reakční směsi s vhodným rozpouštědlem nebo zcela bez rozpouštědla.

Existují dva různé návrhy mechanismu Friedländerovy syntézy (**Schéma 18**). První cesta vede přes Schiffovu bázi **77**, která za podmínek aldolové reakce přechází na meziprodukt **78**, s následnou eliminací vody za vzniku požadovaného chinolinu **79**. Druhá cesta vede přes aldolovou kondenzaci. Limitujícím krokem této reakce je rychlost s jakou vznikají aldolové adukty **75**, tj. jak rychle dochází k reakci 2-amino substituovaných karbonylových sloučenin **73** s karbonylovými sloučeninami **74**. U takto vzniklého aduktu **75** následně dochází ke ztrátě vody v eliminační reakci za vzniku nenasycených karbonylových sloučenin **76**. Další krok zahrnuje vlastní cyklizační nukleofilní reakci NH₂ skupiny s karbonylem s následnou eliminací vody z molekuly meziproduktů a závěrečné aromatizaci kruhu za vzniku finálního chinolinu **79**.

Schéma 18



2.4.5 Kyselé katalyzovaná Friedländerova reakce

Výhody tohoto přístupu demonstroval Wang, který představil reakci 2-aminoarylketonu případně 2-aminoarylaldehydu s karbonylovými sloučeninami v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové za použití H_2O , (Schéma 19). Jedná se o reakci, která je šetrná k životnímu prostředí, vysoce účinná a poskytuje vysoké výtěžky. Wang následně tyto poznatky využil i pro reakci probíhající v mikrovlnném záření (viz Schéma 20), kdy dochází k zrychlení reakční doby až na 1,5–12 minut, na rozdíl od konvenčního ohřevu, při kterém reakce probíhala 6 h¹²⁶.

Schéma 19

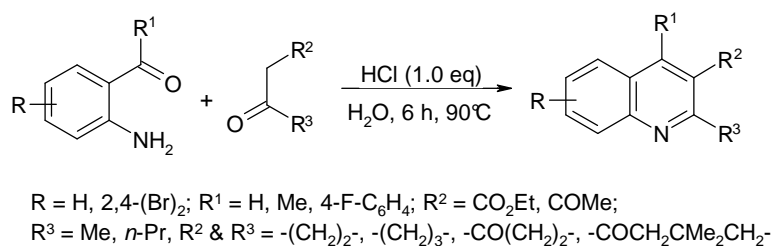
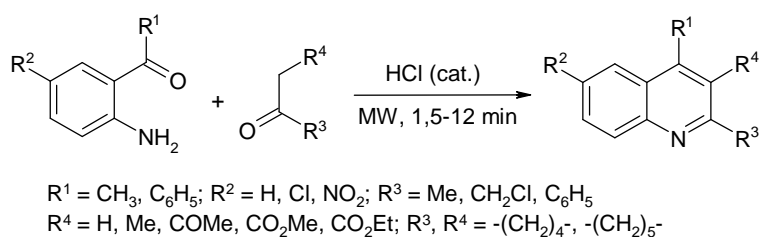
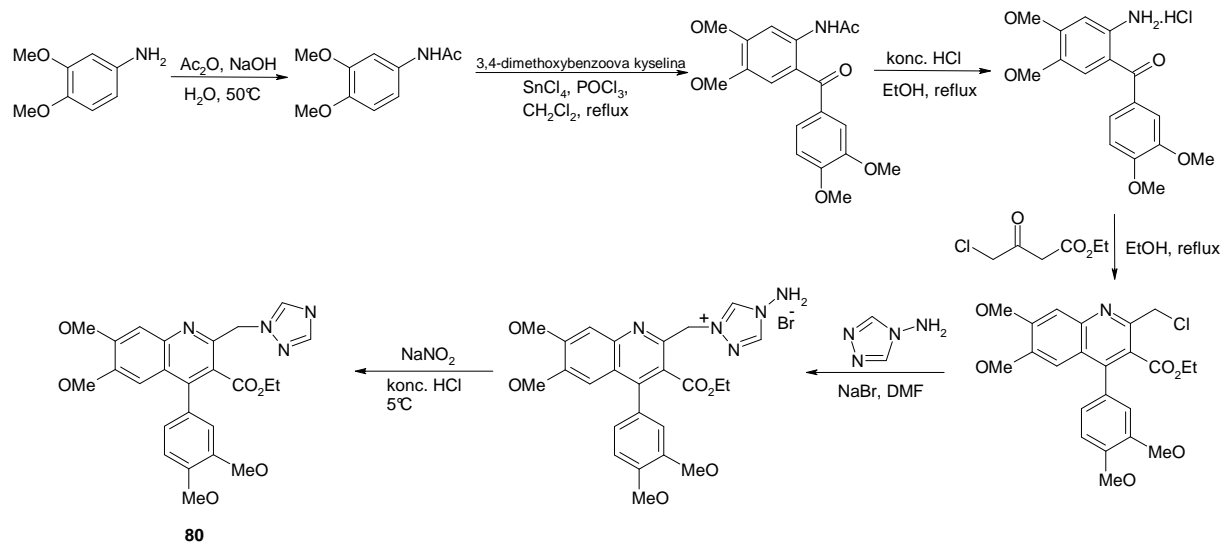


Schéma 20



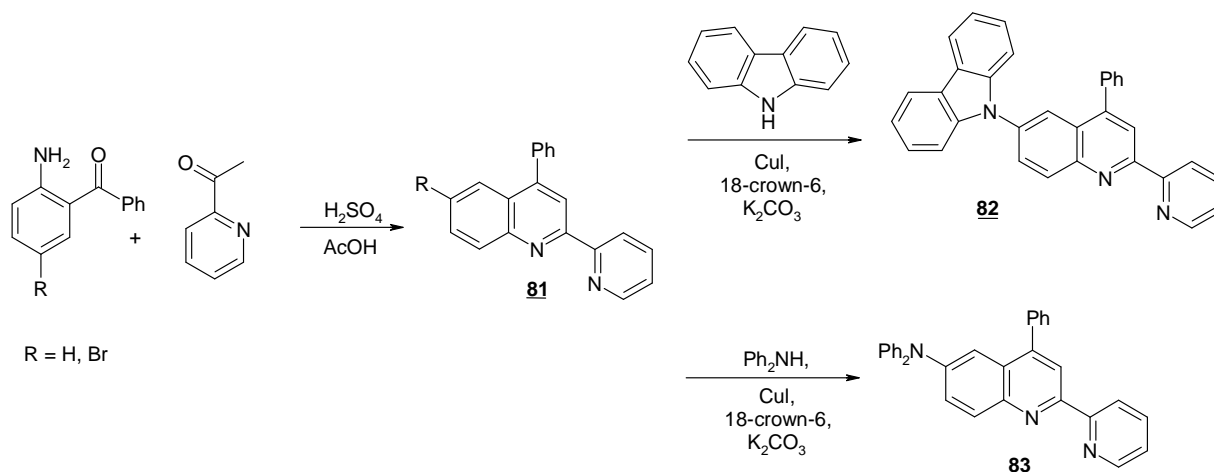
Kysele katalyzovaná reakce byla použita rovněž pro přípravu antirevmatika **80**, (Schéma 21). Z výchozího anilinu byl připraven hydrochlorid aminobenzofenonu, který dále cyklizoval s ethyl-4-chlor-3-oxobutanoátem, čímž se získává požadovaný chinolinový derivát¹²⁷. Uvolňující se HCl působí jako katalyzátor cyklizační reakce.

Schéma 21

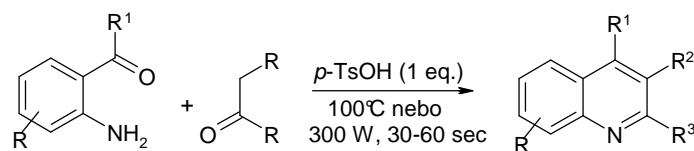


Friedländerova reakce katalyzovaná H_2SO_4 v prostředí AcOH byla dále použita pro syntézu 6-brom-4-fenyl-2-pyridin-2-yl-chinolinu **81**, který slouží jako prekurzor pro syntézu bidentátních ligandů **82** a **83**, (Schéma 22).

Schéma 22

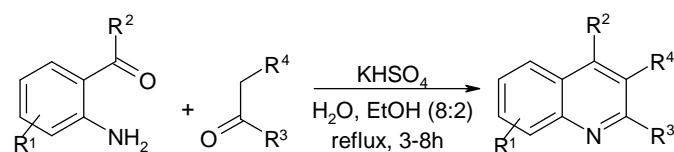


Namísto anorganické H_2SO_4 lze s úspěchem použít i $p\text{-TsOH}$ ¹²⁸. Reakční směs lze ohřívat jak konvenčním tak mikrovlným způsobem. Pokud je reakce prováděna v podmínkách mikrovlného záření, reakce trvá pouze několik sekund (**Schéma 23**).

Schéma 23

R = H, 2,4-(Br)₂; R¹ = H, Me, 4-F-C₆H₄; R² = H, Co₂Me, CoMe;
R³ = Me, cy-Pr, *i*-Pr, C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄; R² a R³ = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-,
-CO(CH₂)₃-, -COCH₂CMe₂CH₂-

Další významnou modifikací je náhrada silně kyselých činidel hydrogensíranem draselným. Reakcí 2-amino substituovaných aromatických ketonů s ketony obsahující α -metylen v přítomnosti KHSO_4 ve vodném EtOH za refluxu lze připravit 2,3,4-substituované chinoliny (**Schéma 24**).

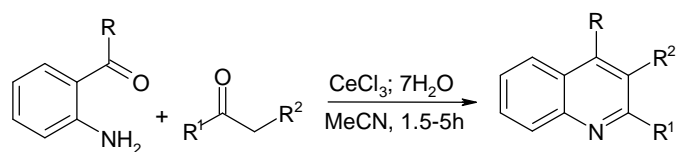
Schéma 24

R¹ = H, 5-Cl; R² = Me, C₆H₅; R³ = Me; R⁴ = COMe, Co₂Et, Co₂CHMe₂;
R³, R⁴ = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -COCH₂CMe₂CH₂-

2.4.6 Friedländerova reakce katalyzovaná pomocí Lewisovy kyseliny

Chinoliny substituované do poloh 2,3 a 4 lze připravit Friedländerovou reakcí katalyzovanou rovněž pomocí Lewisových kyselin. Ve své podstatě se jedná o reakci 2-aminoarylketonů s různými karbonylovými sloučeninami v prostředí vhodného katalyzátoru jakým může být například $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Takto katalyzované reakce probíhají při pokojové teplotě (**Schéma 25**)¹²⁹. Použití cyklických ketonů za stejných reakčních podmínek dává vzniku tricyklických chinolinů.

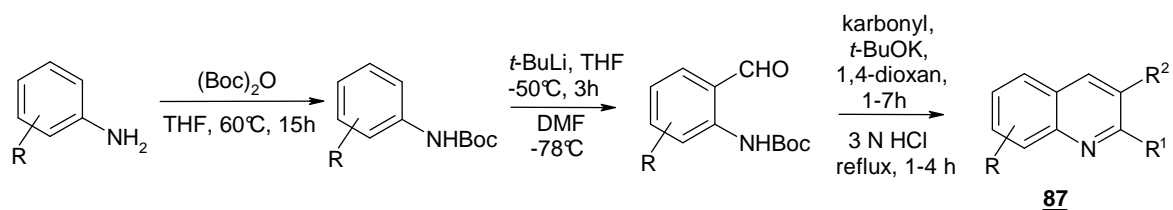
Za podmínek reakce probíhající při pokojové teplotě v acetonitrilu po dobu 4–6 hodin byl použit katalyzátor na bázi iontových kapalin $\text{Y}(\text{OTf})_3$ ¹³⁰. Výsledkem reakce byly

Schéma 29

R = Me, C₅H₆; R¹ = Me, Et, CH₂O(CH₂)₃NPht; R² = Me, CO₂Et, CO₂Me, COMe
 R¹, R² = -(CH₂)₆, -COCH₂CMe₂CH₂-, -CH₂CH^tBu(CH₂)₂-

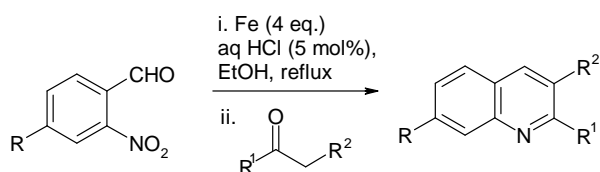
2.4.7 Bazicky katalyzovaná Friedländerova reakce

Příkladem bazicky katalyzované Friedländerovy syntézy je tříkroková syntéza, ve které reaguje anilin s di-(*tert*-butyl)dikarbonátem (Boc)₂O v prostředí THF za vzniku *N*-(Boc)anilinu, který následně podléhá formylaci a poté cyklizaci za použití *t*-BuOK v 1,4-dioxanu. Chránící skupina je nakonec odstraněna pomocí roztoku kyseliny chlorovodíkové za vzniku požadovaného chinolinu **87**, (Schéma 30)¹³³.

Schéma 30

R = H, 2-F, 4-F, 3-CF₃; R¹ = H, C₆H₅; R² = Me, Bu, C₆H₅; R¹, R² = -(CH₂)₄-, -Co(CH₂)₃-

Dalším možným příkladem je vysoce efektivní jednokroková Friedländerova syntéza vycházející z 2-nitrobenzaldehydu, který reaguje s přebytkem Fe ve vodné HCl, kdy se skupina NO₂ redukuje *in situ* na NH₂. Požadovaný chinolin následně vzniká reakcí 2-aminobenzaldehydu s aldehydem nebo ketonem v přítomnosti hydroxidu draselného. Tento postup byl úspěšně aplikován i v případě aldehydů obsahujících aktivní methylenovou skupinu, tedy R¹ = H, (Schéma 31)¹³⁴.

Schéma 31

R = H, CO₂Me, NMe₂; R¹ = Me, *t*-Bu, C₆H₅, (CH₂)₄CH₂, C₉H₁₀O, 2-pyridyl, 2-thienyl; R² = H, Me, OMe, (CH₂)₄CH₃

V bazických podmínkách lze pomocí Friedlanderovy syntézy připravit substituované chinoliny rovněž reakcí 2-aminobezaldehydů s vhodnými cyklickými ketony v EtOH za katalýzy alkoxidy sodnými, například NaOEt, (Schéma 32) nebo NaOMe, (Schéma 33). Rovněž bylo prokázáno, že reakcí β -brom- α,β -nenasycených aldehydů s 2-benzyloxyanilinem v DMF v prostředí dusíku a následnou hydrogenací získáme paramagnetický 8-hydroxychinolinový derivát **88** (Schéma 34).

Schéma 32

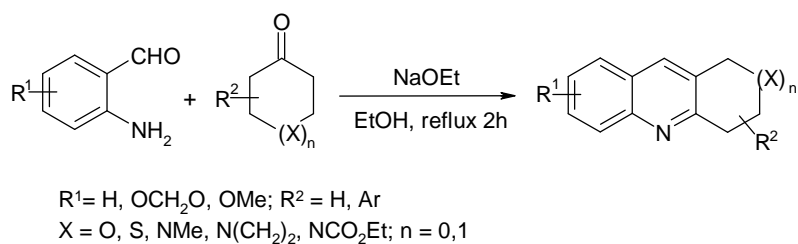


Schéma 33

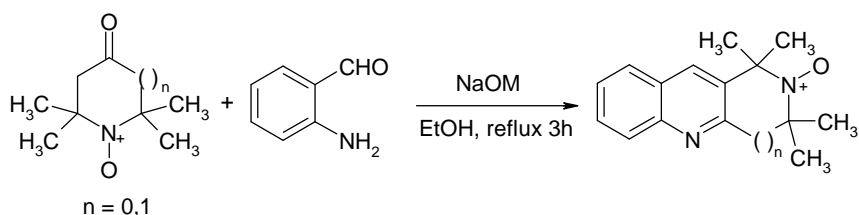
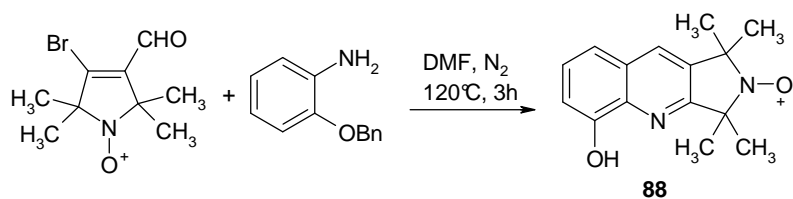


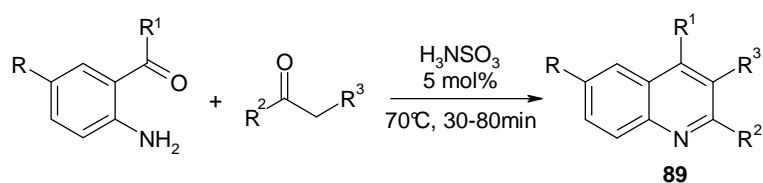
Schéma 34



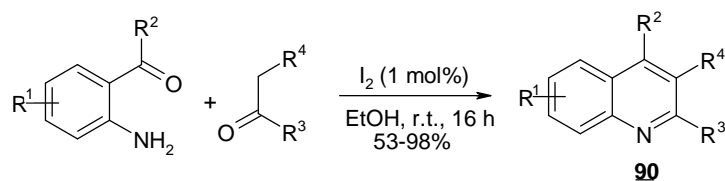
2.4.8 Friedländerova reakce za použití pevného katalyzátoru

Metoda je stejně účinná jak pro cyklické tak pro acyklické ketony. Různé substituované 2-aminoarylketony jako je například 2-aminoacetofenon, 2-aminobezofenon, 2-amino-5-chlorobenzofenon reagují s α -metylenketony za vzniku řady chinolinových derivátů. Reakce lze provádět jak v prostředí rozpouštědla tak bez něj. Yadav a jeho výzkumná skupina¹³⁵ využili takto modifikovanou Friedländerovu syntézu pro přípravu 4-fenyl-2-chinolinu **89** reakcí aminoarylketonů s α -metylenketonem za použití kyseliny

amidosírové. Reakce probíhala při teplotě 70 °C bez rozpouštědla (**Schéma 35**). Cílem bylo vyvinout jednoduchou metodu, která bude efektivní, cenově příznivá a ekologicky neškodná, zároveň bude aplikovatelná pro přípravu pestré škály chinolinových derivátů, které budou mít využití nejen v oblasti medicíny, ale také v aplikované chemii nano-struktur. Wu prokázal, že obdobné chinoliny **90** můžeme připravit za mírnějších podmínek a to reakcí stejných substrátů v přítomnosti molekulárního jodu (**Schéma 36**)¹³⁶.

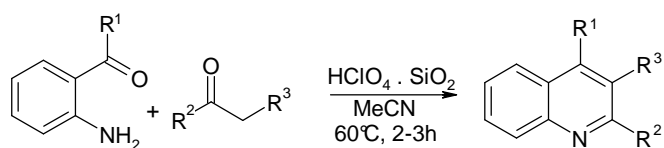
Schéma 35

R = H, Cl, NO₂; R¹ = Me, C₆H₅, 2-Cl-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄; R² = Me, cyklopropyl;
R³ = Me, COMe, CO₂Me, CO₂Et; R², R³ = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃CO-

Schéma 36

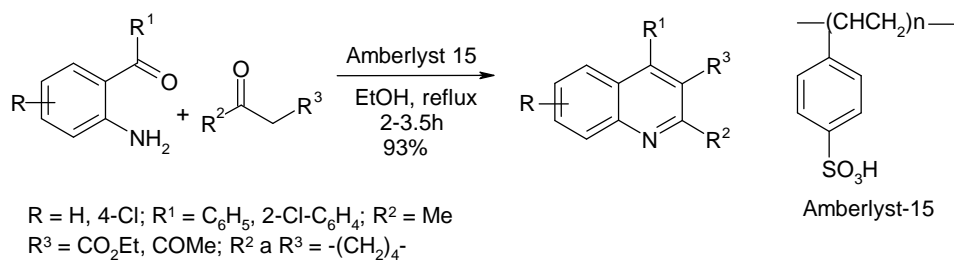
R¹ = H, 4-Cl; R² = Me, C₆H₅, 2-Cl-C₆H₄; R³ = Me;
R⁴ = COMe, CO₂Et; R³ a R⁴ = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₃CO-

Progresivní přístup představuje velmi rychlá jednokroková syntéza založená na kondenzaci 2-aminoarylketonu s karbonylovou sloučeninou nebo β-oxokyselinou za použití heterogeního pevného oxidu křemičitého modifikovaného HClO₄ (**Schéma 37**)¹³⁷. Během dalšího vývoje se dospělo ke zjištění, že Amberlyst-15 je lepším katalyzátorem neboť poskytuje vyšší výtěžky reakce (**Schéma 38**)¹³⁸.

Schéma 37

R¹ = Me, C₆H₅; R² = Me; R³ = Me, OEt, OMe, COMe, *i*-Pr
R² a R³ = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₃CO-

Schéma 38

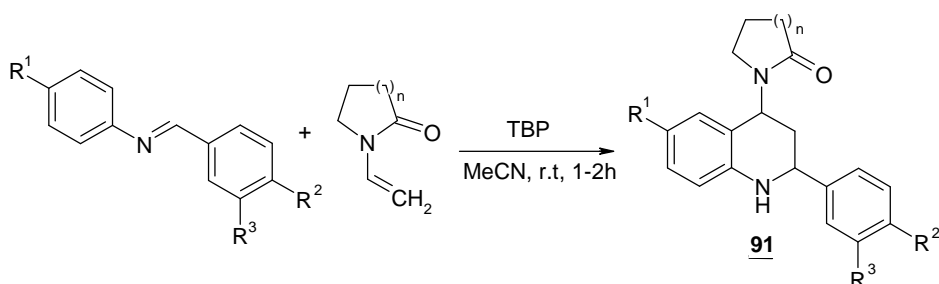


2.4.9 Aza-Dielsova-Alderova reakce

Předposledním přístupem zahrnutým do tohoto přehledu je Aza-Dielsova-Alderova reakce, která patří mezi elektroncyklizační reakce. Příprava chinolinů prostřednictvím Aza-Dielsovy-Alderovy reakce zahrnuje přípravu Schiffovy báze, která následně reaguje s alkenem. Schiffova báze je připravovaná *in situ* a stojí za povšimnutí, že část dienového uspořádání klíčového pro zamýšlenou reakci je součástí aromatického systému. Obecně lze tyto přípravy chinolinů katalyzovat pomocí různých katalyzátorů a to například pomocí komplexů přechodných kovů, jako je $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, $\text{Ni}(\text{CO})_4$, dále za použití InCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, GdCl_3 , ZrCl_4 , LiClO_4 , LiBF_4 , I_2 a montmorillonitu, případně za použití Lewisových kyselin. Reakce využívající Lewisovy kyseliny nemohou být využity pro jednokrokovou kondenzaci aldehydů, aminů a enoletherů, protože dochází k rozkladu nebo deaktivaci těchto reakčních komponent.

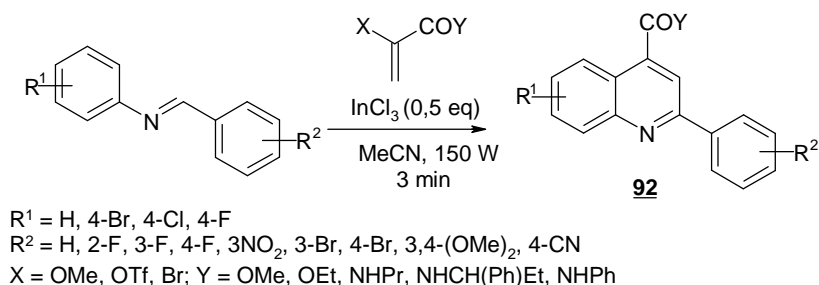
Jia publikoval kation-radikálovou Aza-Dielsovu-Alderovu reakci *N*-arylbenzyliminu s *N*-vinyllaktamem katalyzovanou pomocí TBPA za vzniku 2-aryl-4-(*N*-laktam-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu **91**, (Schéma 39)¹³⁹. Dalším možným způsobem přípravy tetrahydrochinolinu je reakce anilinu s arylaldehydem a *N*-vinylpyrolidi-2-onem v přítomnosti vodného $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ nebo za použití vodného MeCN.

Schéma 39



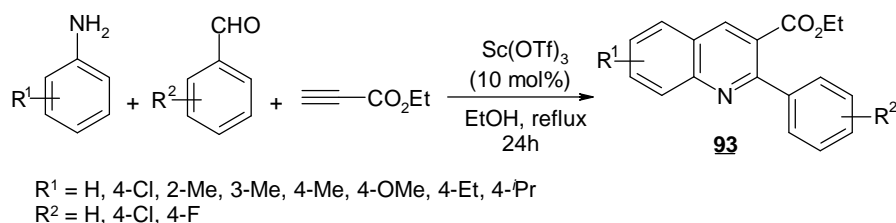
Pomocí Lewisových kyselin lze například připravit chinolin karboxylové kyseliny **92**, které se syntetizují pomocí *N*-arylbenzaliminu s 2-methoxy akrylátem nebo akrylamidem v přítomnosti InCl_3 a acetonitrilu v mikrovlnném záření (**Schéma 40**)¹⁴⁰.

Schéma 40



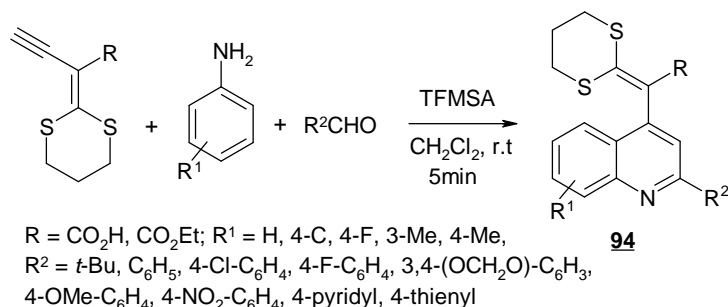
Syntéza 2,3-disubstituovaných chinolinů **93** nesoucích esterovou skupinu v poloze 3 může být provedena reakcí anilinu, aldehydu a ethyl-propyionátu v přítomnosti $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ zahříváním v EtOH pod zpětným chladičem (**Schéma 41**)¹⁴¹.

Schéma 41



Zhao popsal vysoce inovativní a efektivní jednokrokovou syntézu 4-substituovaných chinolinů **94**. Jedná se o reakci ethyl 2-(1-alkyn-3-yliden)-1,3-dithianu s různými arylaminy a aldehydy v přítomnosti TFMSA, (**Schéma 42**)¹⁴².

Schéma 42



Jak je zřejmé, chinoliny či chinolony jsou významné bioaktivní látky. Zavedení adamantanu do jejich struktury může zvýšit jejich transmembránovou propustnost, zlepšit biologické vlastnosti, případně zvýšit rozpustnost aktivní složky ve vodném prostředí pomocí tvorby inkluzních komplexů s cyklodextriny¹⁴⁴. Cílem mé práce bylo na základě dostupných literárních zdrojů navrhnout a vyzkoušet vhodné metody přípravy série chinolonových a chinolinových derivátů nesoucí 1-adamantylový substituent (viz **Obrázek 1**).

Z literárních zdrojů je patrné, že pro přípravu adamantyl chinolinových derivátů můžou být použity dva přístupy. Prvním cestou je přímé zavedení 1-adamantylu na chinolinový kruh do polohy C4 pomocí elektrochemických¹⁴⁵ nebo radikálových¹⁴⁶ podmínek. Tato cesta je značně neefektivní, dochází při ní k tvorbě směsných komplexů. Ve své disertační práci jsem se zaměřila na alternativní způsob přípravy obdobných látek, tedy na konstrukci chinolinového skeletu z vhodných prekurzorů tak, aby ve vzniklém chinolinu byl již 1-adamantylový substituent přítomen v poloze 4. Vzhledem k dostupnosti 2-aminofenyl(1-adamantyl)ketonu je nasnadě hlavní směřování v této oblasti cestou Friedländerovy kondenzace s vhodnými karbonylovými sloučeninami¹⁴⁷⁻¹⁵¹. Ve druhé části práce je pozornost věnována možnostem zavedení adamantylového substituentu na dusíkový atom aminoskupiny v poloze 3 chinolin-2,4-dionového skeletu a následným transformacím těchto látek.

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST – Charakteristika přístrojového vybavení a instrumentálních metod

Kyselina dusičná (65%), kyselina sírová (98%), kyselina bromovodíková (48%), anhydrid kyseliny octové, benzoylchlorid, adamantan-1-karboxylová kyselina, rozpouštědla a další činidla pro přípravu sloučenin byly použity z komerčních zdrojů v analytické kvalitě bez dalšího čištění. Jako elementární železo k selektivní redukci nitroskupin bylo použito komerční železo získané rozkladem pentakarbonylu železa (BASF). Adamantan-1-karbonylchlorid a fenylacetylchlorid byly připraveny dle dříve publikovaného návodu^{152,153}. 1-Adamantyl(aminofenyl)ketony byly připraveny postupy uvedené v mé diplomové práci¹⁵⁴ a v navazující publikaci¹⁵⁰.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Elementární analýzy (C, H, N, S) byly měřeny na přístroji Thermo Fisher Scientific Flash EA 1112 Automatic Elemental analyzer (Thermo Fischer Scientific). Rentenní faktory (R_f) byly stanoveny pomocí tenkovrstvé chromatografie na silikagelu (Alugram Sil G/UV, Macherey-Nagel) a mobilní faze petrolether/ethyl-acetát v následujících poměrech. Byly použity tři mobilní faze (v/v): system a (1/1), system b (4/1) a system c (8/1). NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance III 300/500 s pracovní frekvencí 300,13/500,11 MHz pro ^1H a 125,77/75,77 MHz pro ^{13}C . Jako standard bylo použito rozpouštědlo (^1H : δ (reziduální CHCl_3) = 7,27 ppm; δ (reziduální $\text{DMSO-}d_5$) = 2,50 ppm; ^{13}C : δ (CDCl_3) = 77,23 ppm; δ ($\text{DMSO-}d_6$) = 39,52 ppm). Interakční konstanty ve výpisech spekter jsou uváděny v Hz. IR spektra byla měřena pomocí FT-IR, Mattson 3000 v podobě KBr tablet. Pro rutinní analýzy rakčnických směsí byl použit plynový chromatograf Shimadzu QP-2010 s kvadrupólovým hmotnostním analyzátozem (GC-EI-MS), vybavený integrovanou knihovnou spekter NIST 02 a kolonou Supelco SLB-5 ms (30 m, 0,25 mm). Jako nosný plyn bylo použito He s konstantním průtokem ($38 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$); 100 °C / 7 min, 25 °C / min do 250 °C. Hmotnostní spektra sloučenin s vyšší molekulovou hmotností byla měřena metodou přímého vstupu na hmotnostním spektrometru Shimadzu QP-2010 (DI-EI-MS). Teplotní program: 80 °C/1 min, 40 °C/min zvýšení na teplotu 350 °C byla držena dlouhou dobu. Iontový zdroj: 200 °C, 70 eV. Ve výpisech hmotnostních spekter jsou uváděny pouze signály s více jak 5 % relativní intenzitou. Hmotnostní spektra látek v roztoku byla zaznamenána pomocí Esquire LC ion-trap hmotnostního spektrometru (Bruker Daltonics, Brémy, Německo), který je vybaven ESI zdrojem. Roztoky zkoumaných látek byly zaváděny do iontového zdroje rychlostí $3 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$

přes kovovou kapiláru polarizovanou na $\pm 3,5$ kV. Další podmínky měření byly následující: teplota sušícího plynu 250 °C, průtok 5 dm³·min⁻¹; rozprašovač o tlaku 41,37 kPa. Jako rozprašující i sušící plyn byl použit dusík. Identifikace vybraných fragmentů pozorovaných v hmotnostních spektrech je uváděna v závorce za hodnotou *m/z*. Difrakční analýzy pomocí Röntgenova záření (RTG) byly prováděny na difraktometru Kuma KM-4-CCD. Jednotlivé struktury byly řešeny a zpřesňovány pomocí programu *SHELXS97*, pro grafické zpracování byl použit program *ORTEP-3*. Fosforescence byla měřena na fluorescenčním spektrometru FLS 920 (Edinburgh Scientific), který byl vybaven detektorem pro vlnové délky 200–870 nm. Jako zdroj světla byla použita monochromatizovaná vysokotlaká Xe výbojka o výkonu 450 W. Spektrální rozlišení bylo nastaveno na 1 nm, akviziční doba na 0,2 s.

V experimentální části budou uvedeny pouze syntetické postupy a plná charakteristika látek, na nichž se přímo podílel autor práce. Látky, které byly připraveny již dříve na Ústavu chemie, nebo látky popsané v literatuře jsou charakterizovány zpravidla pouze bodem tání, IR a MS spektry. Strukturní data sloučenin připravených ostatními členy řešitelského kolektivu včetně studentů absolvujících zahraniční praxe nejsou součástí tohoto textu.

3 Příprava výchozích látek

3.1 Adamantan-1-karbonylchlorid (1)

Adamantan-1-karbonylchlorid (1) byl připraven mírně upraveným postupem uvedeným v literatuře¹⁵³. Adamantan-1-karboxylová kyselina (20,0 g; 111,0 mmol) byla rozpuštěna ve 30 cm³ bezvodého toluenu obsahujícího malé množství thionylchloridu. Vzniklá suspenze byla zahřívána na teplotu 60–65 °C a po dobu 90 minut bylo přidáno 15,7 g (131,0 mmol) thionylchloridu. Reakční směs se poté nechala dalších 8 hodin míchat při teplotě 65 °C. Po osmi hodinách bylo do směsi přidáno 30 cm³ bezvodého toluenu a totéž množství bylo z reakční směsi oddestilováno (zmíněný postup byl opakován celkem čtyřikrát). Na závěr bylo ze směsi oddestilováno ještě 15 až 20 cm³ toluenu. Neoddestilovaný zbytek byl ponechán krystalovat při teplotě –18 °C. Získané nažloutlé jehlice byly odfiltrovány a vysušeny pod ochrannou argonovou atmosférou. Výtěžek 11,83 g (54 %); $T_T = 49\text{--}50\text{ °C}$ (lit.¹⁵² 47–48 °C). Spektrální data odpovídají literatuře¹⁵³.

3.2 1-Adamantylmethanol (2)

1-Adamantylmethanol (2) byl připraven na základě mírně modifikovaného literárního postupu¹⁴⁹. Do trojhrdlé baňky o objemu 500 cm³ bylo převedeno 100 cm³ suchého diethyletheru. Následně po dobu cca 30 minut bylo za chlazení reakční nádoby ve směsi voda- led po částech přidáno 6 g (159,0 mmol) Li[AlH₄]. Do vzniklé suspenze, bylo během následných 20 minut za stáleho chlazení dodáno 10,0 g (55,5 mmol) adamantan-1-karboxylové kyseliny. Následně byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 h a poté dalších 8 hodin refluxována pod ochrannou argonovou atmosférou. V případě nutnosti byly další porce redukčního činidla (1,0 g; 26,3 mmol) přidávány do úplného spotřebování výchozí kyseliny (monitorováno pomocí GC-MS). Po ukončení reakce bylo do směsi opatrně přidáno 7,5 cm³ H₂O, 7,5 cm³ 15% roztoku NaOH a 22,5 cm³ H₂O v uvedeném pořadí. Vytvořila se bílá suspenze, která byla odfiltrována pomocí Büchnerovy nálevky. Filtrát byl promyt 4 × 50 cm³ 1,16 M roztoku K₂CO₃ a vysušen nad síranem sodným. Organické podíly byly odpařeny a surový produkt byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku. Čistý produkt byl vyzískán krystalizací z hexanu v podobě bezbarvých jehlic ve výtěžku 7,3 g (80 %); $T_T = 116\text{--}118\text{ °C}$ (lit.¹⁴⁸ 117–119 °C). Spektrální data odpovídají literatuře¹⁴⁹.

3.3 1-(Brommethyl)adamantan (3)

Výše uvedená látka **3** byla připravena dle následujícího postupu. Do reakční baňky bylo přidáno 348 cm³ koncentrované HBr, 67 g (298,9 mmol) bromidu zinečnatého a 20 g (180 mmol) 1-adamantylmethanolu (**2**). Vzniklá suspenze byla za stálého míchání refluxována, přičemž přibližně po 1 hodině došlo k úplnému rozpuštění 1-adamantylmethanolu. Po 8 hodinách byla reakce ukončena (monitorováno GC-MS). Na hladině reakční směsi se vytvořila krusta v důsledku ochlazení organického podílu, která byla opatrně rozbita a směs přefiltrována. Pevné podíly byly rozpuštěny v diethyletheru a filtrát extrahován 6 × 40 cm³ diethyletheru. Spojené organické podíly byly promyty 2 × 40 cm³ nasyceného roztoku NaCl a vysušeny nad Na₂SO₄ a následně odpařeny na rotační vakuové odparce (RVO). Odpařením byl získán surový produkt v podobě nahnědlého krystalického prášku. Čistá titulní látka **3** byla získána krystalizací z hexanu v podobě lehce žlutého krystalického prášku ve výtěžku 27,6 g (96 %), T_T = 33–35 °C (lit.¹⁵⁴ 34–37 °C). IR (KBr): 2907(s), 2845(s), 1451(m), 1269(m), 1230(s), 1091(w), 970(w), 915(w), 858(w), 646(m), 618(w), 561(w) cm⁻¹. GC-EI-MS (*m/z*, (%)): 41(7), 77(5), 79(14), 91(8), 93(16), 135(Ad, 100), 136(11), 149(AdCH₂, 6), 228(M⁺(⁷⁹Br), 2), 230(M⁺(⁸¹Br), 2).

3.4 Grignardova činidla

Všechna Grignardova činidla byla připravena reakcí příslušného halogenderivátu s 1,2 molárním přebytkem hořčíkových hoblin v suchém diethyletheru. Reakce byly prováděny pod ochranou argonovou atmosférou¹⁵⁵. V některých případech byla reakční směs z důvodu vyšší reaktivity halogenderivátu chlazená, zatímco u méně reaktivních výchozích halogenderivátů bylo nutné směs mírně zahřívát. Po přidání celého množství halogenderivátu byla reakční směs 2 hodiny refluxována. Výsledná koncentrace připraveného činidla byla stanovena acidometrickou titrací na fenolftalein.

3.5 Příprava ketonových intermediátů

Do trojhrdlé baňky byl dán bezvodý THF (5 cm³ THF na 2,50 mmol acylchloridu). Do bezvodého THF byl postupně přidán chlorid lithný, chlorid měďný a chlorid hlinitý v uvedeném pořadí a molárních poměrech 2:1:1, přičemž každý z katalyzátorů byl do směsi přidán až po rozpuštění toho předchozího. Do takto vzniklé směsi byl jednorázově dodán příslušný acylchlorid a směs byla míchána 5 minut při teplotě 0–10 °C. Poté bylo do vzniklé směsi (přes septum pomocí teflonové kanyly) jednorázově přidáno Grignardovo činidlo. Po 1

hodině míchání za laboratorní teploty byla reakční směs hydrolyzována 60 cm³ 1M kyseliny chlorovodíkové a vzniklá směs byla dalších 15 minut velmi intenzivně míchána při pokojové teplotě. Po kvantitativním převedení reakční směsi do dělicí nálevky byla vodná vrstva oddělena od organických podílů a extrahována diethyletherem (3 × 40 cm³). Spojené organické podíly byly následně promyty 2 × 40 cm³ 1,16 M vodným roztokem uhličitanu draselného, 2 × 20 cm³ vodným roztokem chloridu amonného (3M), vysušeny nad síranem sodným a odpařeny na RVO. V případě obou připravených látek byl požadovaný keton doprovázen vedlejšími cross-couplingovými produkty, vznikajícími při přípravě Grignardova činidla. Tyto vedlejší produkty byly odstraněny sloupcovou chromatografií. Spektrální data připravených ketonů **4a**, **4b**, **4c** odpovídají literatuře^{156–158}.

3.6 (1-Adamantyl)(fenyl)methanon (**4a**)

Podle výše uvedeného postupu z výchozích navážek 126,3 mg (2,98 mmol) LiCl, 127,5 mg (1,49 mmol) CuCl, 198,7 mg (1,49 mmol) AlCl₃, 9,89 g (49,7 mmol) adamantan-1-karbonylchloridu (**1**) a 41,0 cm³ 1,21M roztoku fenylmagnesiumbromidu v diethyletheru byl připraven (1-Adamantyl)(fenyl)methanon **4a**. Čistý produkt byl získán následným pročištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, petrolether/ethyl-acetát, 1/0 až 4/1, v/v) v podobě světle žlutého krystalického prášku ve výtěžku 8,43 g (71 %); strukturní data odpovídají literatuře¹⁵⁶.

3.7 2-(1-Adamantyl)-1-fenylethan-1-on (**4b**)

Podle výše uvedeného postupu z výchozích navážek 80 mg (1,88 mmol) LiCl, 93,5 mg (0,94 mmol) CuCl a 124,8 mg (0,94 mmol) AlCl₃, 3,6 g (0,081mmol) chloridu 1-adamantankarboxylové kyseliny a 61 cm³ 1,21M roztoku 1-adamantylmethylmagnesiumbromidu v diethyletheru byl připraven keton **4b**. Čistý produkt byl získán následným pročištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, petrolether/ethyl-acetát, 1/0 až 4/1, v/v) v podobě světle žlutého krystalického prášku ve výtěžku 5,5 g (69 %), T_T = 61–63 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,61–1,72(m, 12H, CH₂(Ad)); 1,95(s, 3H, CH(Ad)); 2,72(s, 2H, AdCH₂CO); 7,45(m, 2H, Ph); 7,54(m, 1H, Ph); 7,95(d, J=6,0 Hz, 2H, Ph) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 28,9(CH); 34,2(C); 37,0(CH₂); 43,2(CH₂); 51,5(AdCH₂CO); 128,6(CH); 128,7(CH); 132,9(CH); 139,1(C); 200,5(CO) ppm. IR (KBr):

3059(w), 2906–2858(bs), 2845(m), 1664(s), 1592(w), 1576(w), 1447(s), 1346(w), 1257(s), 1233(m), 1176(w), 1092(w), 1017(m), 975(w), 800(m), 742(s), 723(m), 693(s), 646(w), 600(s), 539(w) cm^{-1} . GC-EI-MS (m/z , (%)): 41(8), 55(6), 67(6), 77(42), 78(6), 79(15), 91(11), 92(7), 93(12), 105(100), 106(9), 107(7), 120(6), 135(Ad, 30), 179(7), 236 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 12), 253(12), 254(M^+ , 37), 255(7).

3.8 1-(1-Adamantyl)-2-fenylethanon (4c)

Podle výše uvedeného postupu byl připraven katalyzátor z výchozích navážek 40,51 mg (0,955 mmol) LiCl, 47,3 mg (0,477 mmol) CuCl a 63,7 mg (0,477 mmol) AlCl₃ v 32 cm³ THF vytvořena směs, ke které bylo přidáno 3,165 g (0,0159 mol) chloridu 1-adamantankarboxylové kyseliny. Následně bylo přidáno 9,98 cm³ benzylmagnesiumbromidu v diethyletheru. Přídavek benzylmagnesiumbromidu probíhal za chlazení pomocí ledu po dobu 5 minut. Čistý produkt byl získán následným pročištěním přes sloupcovou chromatografii (silikagel, systém b) v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 2,9 g (90 %). Spektrální data odpovídají literatuře¹⁵⁸.

3.9 Nitrace ketonů

Acetylnitrát byl připraven velmi opatrným přidáváním směsi azeotropní kyseliny dusičné (6,3 cm³) a koncentrované kyseliny sírové (0,3 cm³) do 20 cm³ acetanhydridu při teplotě $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Z důvodu dobře známé schopnosti acetanhydridu tvořit s kyselinou dusičnou explozivní směsi byly nitrace prováděny v dvouplášťovém reaktoru o objemu 50 cm³, který byl propojen s externím chladícím zařízením. Při přidávání směsi kyselin bylo nutné, aby teplota reakční směsi nepřesáhla $10\text{ }^\circ\text{C}$, reakce má relativně dlouhou indukční periodu, a proto je nezbytné přidávat směs kyselin zpočátku velmi pomalu a pozorně sledovat prudký nárůst a následnou stabilizaci teploty. Po přidání veškeré směsi kyselin do acetanhydridu (30 minut) byl do vzniklé směsi opatrně dávkován (po dobu 15 minut) roztok příslušného ketonu 4,2 mmol, který byl rozpuštěn v 10 cm³ acetanhydridu. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, tato metoda po 30–60 minutách po přidání příslušného ketonu indikovala spotřebování veškeré výchozí látky. Do reaktoru byla přidána ledová tříšť, po jejímž rozpuštění byla vodní fáze extrahována $4 \times 30\text{ cm}^3$ diethyletheru. Spojené organické podíly byly opakovaně promyty 1,16M roztokem uhličitanu draselného a sušeny nad bezvodým síranem sodným po

dobu 48 hodin. Odpařením rozpouštědla na RVO byla získána směs mononitrovaných isomerů (*o/m/p*). Jednotlivé isomery byly oděleny pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, petrolether–ethyl-acetát v/v 4/1 až 8/1). Spektrální data všech tří látek **5a**, **5b**, **5c** se shodují s literaturou¹⁵⁹.

3.9.1 (1-Adamantyl)(2-nitrofenyl)methanon (5a)

Čistý produkt byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém c) v podobě bezbarvého krystalického prášku ve výtěžku 38 %, $R_f = 0,30$ (silikagel, systém c), $T_T = 123–125$ °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,70–1,81(m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,97(m, 6H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,10(m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 7,60(d, $J=6,9$ Hz, 2H, Ph); 8,25(d, $J=6,9$ Hz, 2H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 28,1(CH); 36,6(CH_2); 39,0(CH_2); 47,3(C); 123,5(CH); 127,9(CH); 134,4(C); 138(C); 209,8(CO) ppm. IR (KBr): 3107(w), 3077(w), 3044(w), 2906–2852(bs), 1689(s), 1600(m), 1514(s), 1454(w), 1346(s), 273(m), 1243(m), 1181(w), 1104(w), 991(w), 952(w), 933(w), 856(s), 830(m), 810(m), 14(m), 696(w), 665(w), 569(w), 469(w) cm^{-1} . GC-MS (m/z , (%)): 41(6), 55(5), 67(8), 77(8), 79(22), 81(6), 91(6), 93(20), 107(13), 135(Ad, 100), 136(11), 285(M^+ , 2).

3.9.2 2-(1-Adamantyl)-1-(2-nitrofenyl)ethan-1-on (5b)

Bezbarvý krystalický produkt byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 30%, $R_f = 0,33$ (silikagel, systém b). $T_T = 94–97$ °C. vypočítané složení: 72,22% C, 7,07% H, 4,68% N, 16,03% O, exp. složení: 71,98% C, 7,18% H, 4,81% N, 16,03% O. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,71$ (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,98(m, 3H, $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,58(s, 2H, AdCH_2CO); 7,46(d, $J=7,6$, 1H, Ph); 7,58(dd, $J^1=7,6$; $J^2=7,9$, 1H, Ph); 7,70(dd, $J^1=J^2=7,6$; 1H, Ph); 8,05(d, $J=7,9$; 1H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta=28,9$ (CH); 34,2(C); 37,0(CH_2); 42,6(CH_2); 55,9(AdCH_2CO); 124,5(CH); 128,1(CH); 130,6(CH); 134,2(CH); 139,2(C); 140,1(C); 201,2(CO) ppm. IR (KBr): 3106(w), 3067(w), 3043(w), 2899–2851(s), 1716(m), 1694(s), 1600(m), 1516(s), 1453(w), 1343(s), 1320(m), 1291(m), 1266(m), 1177(w), 1142(w), 1106(w), 1010(w), 982(m), 846(m), 745(m), 718(m), 685(w) cm^{-1} . GC-MS (m/z (%)): 41(40), 43(9), 50(7), 51(40), 52(7), 53(18), 55(34), 65(22), 67(44), 69(13), 76(25), 77(56), 78(18), 79(100), 80(18), 81(37), 91(65), 92(50), 93(94), 94(10),

104(21), 105(43), 106(13), 107(45), 119(19), 120(30), 121(43), 133(14), 134(8), 135(74), 136(14), 147(7), 149(8), 150(10), 151(29), 196(7), 210(11), 238(9), 252(7).

3.9.3 *1-(1-Adamantyl)-2-(2-nitrofenyl)ethanon (5c)*

Bezbarvý krystalický produkt byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém c) ve výtěžku 78%, $R_f = 0,07$ (silikagel, systém c). $T_T = 144\text{--}145$ °C. vpočítané složení: C 72,22%; H 7,07%; N 4,68% , exp. složení: C 72,45%; H 6,98% N 4,62%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,78(\text{m}, 6\text{H}, \text{CH}_2(\text{Ad}))$; $1,96(\text{m}, 6\text{H}, \text{CH}_2(\text{Ad}))$; $2,11(\text{m}, 3\text{H}, \text{CH}(\text{Ad}))$; $4,24(\text{s}, 2\text{H}, \text{PhCH}_2\text{CO})$; $7,22(\text{d}, J=7,6; 1\text{H}, \text{Ph})$; $7,44(\text{dd}, J_1=7,3, J_2=8,3, 1\text{H}, \text{Ph})$; $7,56(\text{dd}, J_1=7,6; J_2=7,3; 1\text{H}, \text{Ph})$, $8,10(\text{d}, J=8,3; 1\text{H}, \text{Ph})$ ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28,3(\text{CH})$; $36,8(\text{CH}_2)$; $38,8(\text{CH}_2)$; $42,5(\text{PhCH}_2\text{CO})$; $45,2(\text{C})$; $125,4(\text{CH})$; $128,2(\text{CH})$; $131,4(\text{C})$; $133,4(\text{CH})$; $133,7(\text{CH})$; $141,1(\text{C})$; $210,6(\text{CO})$ ppm. IR (KBr): $2902(\text{s})$, $2849(\text{s})$, $1699(\text{s})$, $1611(\text{w})$, $1577(\text{w})$, $1519(\text{s})$, $1449(\text{w})$, $1418(\text{w})$, $1343(\text{s})$, $1193(\text{w})$, $1159(\text{m})$, $1013(\text{m})$, $794(\text{m})$, $762(\text{m})$ cm^{-1} . GC-MS (m/z (%)): $41(6)$, $55(5)$, $67(8)$, $77(9)$, $78(6)$, $79(20)$, $81(5)$, $91(8)$, $93(17)$, $107(9)$, $135(100)$, $136(12)$, $163(6)$, $194(8)$, $251(12)$, $\text{M}^+ 299(<1)$.

3.10 Redukce nitroketonů na aminoketony

Příslušný keton (1,05 mmol) byl rozpuštěn ve směsi methanolu (30 cm^3) a vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (6 cm^3 , v/v, 1/1). K reakční směsi míchané pod refluxem bylo přidáváno po částech elementární železo (2,33 mmol). Reakce byla zastavena po spotřebování veškeré výchozí látky, průběh byl monitorován pomocí TLC. Do reakční směsi byl poté přidán 5% roztok NaOH (40 cm^3), směs byla extrahována několikrát diethyletherem. Kombinované organické podíly byly promyty nasyceným roztokem NaCl a vysušeny nad síranem sodným. Surový produkt byl získán odpařením rozpouštědla na RVO a dále pročištěn pomocí sloupcové chromatografie.

3.10.1 *1-Adamantyl-(2-aminofenyl)methanon (6a)*

Produkt byl získán v podobě žlutého krystalického prášku po přečištění reakční směsi pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém a) ve výtěžku 96 %. $T_T = 79\text{--}81$ °C. $R_f = 0,17$ (silikagel, systém a). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,77(\text{s}, 6\text{H})$; $2,09(\text{s}, 9\text{H})$; $5,07(\text{s}, 2\text{H})$; $6,64\text{--}6,70(\text{m},$

2H); 7,15–7,21(m, 1H); 7,68(d, $J=7,0$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 28,6; 36,9; 39,7; 48,1; 115,9; 117,7; 121,6; 129,1; 131,9; 148,1; 210,6$ ppm.

3.10.2 2-(1-Adamantyl)-1-(2-aminofenyl)ethanon (6b)

Titulní látka byla získána jako světle hnědý prášek po přečištění pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 73 %. $T_T = 77\text{--}81$ °C, $R_f = 0,68$ (silikagel, systém b). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1,62\text{--}1,72$ (m, 12H); 1,96(m,2H); 2,68(s, 2H); 6,64(m, 2H); 7,25(m, 1H); 7,76(d, $J=8,3$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 29,0; 34,4; 37,0; 43,4; 52,2; 115,8; 117,6; 120,2; 132,6; 134,3; 150,4; 203,1$ ppm.

3.10.3 2-(1-adamantyl)indol (7)

Látku **6c** se nepovedlo syntetizovat, namísto ní byla z reakční směsi izolována a identifikována látka **7**. $R_f = 0,35$ (silikagel, systém c), ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1,83$ (m, 6H); 2,02(m, 6H); 2,14(m, 3H); 6,24(s, 1H); 7,06–7,16(m, 2H); 7,34(d, $J=7,9$; 1H); 7,57(d, $J=7,3$; 1H); 8,01(bs, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 28,7; 29,9; 37,0; 42,8; 96,5; 110,7; 119,8; 120,3; 121,3; 128,7; 135,8$ ppm¹⁶⁰.

3.11 Obecný postup přípravy 4-hydroxychinolin-2(1H)-onů

Reakční směs byla připravena smícháním výchozího anilinu (0,1 mol) s příslušným diethyl-2-alkylmalonátem (0,1 mol)^{161,162}. Směs byla zahřívána v kovové lázni při teplotách od 140 °C do 280 °C a vznikající ethanol byl kontinuálně odestilováván v průběhu reakce. Po ukončení kondenzace uvolňovaného ethanolu byla reakční směs za horka nalita na kovový plech. Po ztuhnutí byla získaná látka kvantitativně převedena do 500 cm³ Erlenmayerovy baňky a následně byla za intenzivního míchání rozpuštěna v 300 cm³ 0,5M NaOH a 50 cm³ toluenu. Po 1h intenzivního míchání došlo k rozpuštění původního materiálu za vzniku bílé nefiltrovatelné suspenze, která byla následně extrahována 2 × 40 cm³ toluenu s následným přidávkem aktivního uhlí. Suspenze byla filtrována přes Büchnerovu nálevku a do filtrátu byla přidána 5% HCl až do okyselení směsi. Po přidávku kyseliny došlo k opětovnému vytvoření sraženiny, která byla filtrována přes Büchnerovu nálevku. Pevný podíl (surový produkt) byl promýván H₂O do doby, kdy pevný podíl měl neutrální pH, poté se směs promyla 2 × 10 cm³ DEE a byla vysušena prosáváním vzduchu. Výtěžky surových produktů byly uspokojivé, pohybovaly se v rozmezí 59–85 %.

3.11.1 3-Ethyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (8)

Podle výše uvedeného postupu **4.1** byla z výchozích objemů 9,1 cm³ anilinu a 18 cm³ diethyl-2-ethylmalonátu RS postupně zahřívána od 160 °C do 280 °C. Při teplotě 225 °C docházelo ke kondenzaci EtOH. Po šesti hodinách kondenzace a následném zpracování RS byl získán požadovaný produkt **8** ve výtěžku 71 %. $T_T = 240\text{--}248$ °C. IR (KBr): 3095 (s), 2961 (s), 2870 (s), 1950 (w), 1923 (w), 1637 (s), 1605 (s), 1553 (s), 1500 (s), 1429 (s), 1400 (s), 1269 (s), 1206 (s), 1151 (s), 1115 (m), 1060 (m), 1040 (m), 966 (m), 948 (m), 914 (m), 878(s), 754 (s), 689 (m), 674 (s), 544 (w), 497 (m), 477 (m), 459 (m), 404 (w) cm⁻¹. GC-EI-MS (m/z (%)): 41(54), 42(10), 43(80), 49(7), 53(6), 54(5), 55(79), 56(23), 57(100), 58(9), 63(5), 64(7), 65(12), 67(9), 68(7), 69(38), 70(24) 71(60), 72(6), 81(7), 82(6), 83(15), 84(18), 85(49), 86(11), 87(5), 92(24), 93(7), 97(6), 98(7), 99(14), 105(5), 112(8), 113(9), 119(7), 120(26), 141(19), 146(14), 149(69), 150(8), 161(14), 167(20), 172(5), 174(87), 175(11), 188(40), 189(78), 190(7), 307(17).

3.11.2 3-Ethyl-4-hydroxy-1-fenylchinolin-2(1H)-on (9)

Chinolon **9** byl připraven z výchozího množství 16,9 g difenylanilinu a 18,75 cm³ diethyl-2-ethylmalonátu dle výše uvedeného postupu ve výtěžku 62 %. $T_T = 250\text{--}254$ °C. IR (KBr): 3430(w), 3071(w), 2977(w), 2932(w), 1631(s), 1605(s), 1584(s), 1565(s), 1499(m), 1453(w), 1396(w), 1336(w), 1258(m), 1218(s), 1179(s), 1112(w), 1046(m), 884(m), 833(w), 755(s), 697(s), 669(w), 651(w), 567(w), 498(w), 475(w) cm⁻¹.

3.11.3 3-Butyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (10)

Podle výše uvedeného postupu **4.1** byl z výchozích navážek 9,3 g anilinu a 18,8 cm³ diethyl-2-butylmalonátu připraven chinolon **10** ve výtěžku 78 %. $T_T = 187\text{--}194$ °C. IR (KBr): 3135(m), 3102(m), 2955(s), 2869(m), 1640(s), 1604(s), 1590(s), 1557(s), 1503(m), 1469(m), 1426(m), 1403(s), 1366(w), 1273(s), 1197(s), 1154(s), 1114(w), 1057(m), 953(w), 880(m), 761(s), 716(m), 670(w), 658(m), 545(m), 509(m), 475(w), 460(w) cm⁻¹.

3.11.4 3-Methyl-4-hydroxy-1-ethylchinolin-2(1H)-on (11)

Z výchozího množství *N*-ethylanilinu 12,65 cm³ a 17,2 cm³ diethyl-2-methylmalonátu byl syntetizován chinolon **11** ve výtěžku 59 %. $T_T = 165\text{--}178$ °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,36(t, 3H); 2,22(d, 3H); 4,39(q, 2H); 7,25(t, 2H); 7,39(d, 1H); 7,57(t, 1H); 8,02(d, 1H) ppm. IR

(KBr): 2982(w), 2932(w), 2358(w), 2340(w), 1633(m), 1604(m), 1573(s), 1503(w), 1464(w), 1364(w), 1270(m), 1241(m), 1203(w), 1161(m), 1106(w), 911(w), 749(m), 677(w), 654(w), 471(w) cm^{-1} . GC-EI-MS (m/z (%)): 41(9), 42(6), 43(11), 50(6), 51(16), 52(5), 53(5), 55(22), 57(12), 63(9), 64(6), 65(15), 71(10), 76(9), 77(42), 78(7), 85(6), 89(8), 90(10), 91(16), 92(15), 93(16), 102(6), 103(8), 104(14), 105(8), 117(13), 118(14), 119(26), 120(27), 128(10), 130(17), 131(5), 132(35), 133(7), 146(42), 147(17), 149(12), 160(15), 174(15), 175(100), 176(12), 202(65), 203(84), 204(11).

3.11.5 3-Methyl-4-hydroxy-1-butylchinolin-2(1H)-on (12)

Podle výše uvedeného postupu byl z výchozích navážek 16 cm^3 *N*-butylanilinu a 17,2 cm^3 diethyl-2-methylmalonátu připraven chinolon 12 ve výtěžku 78 %. $T_T = 187\text{--}194$ °C. ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,93(\text{t}, 3,00\text{H}); 1,33\text{--}1,452(\text{m}, 2\text{H}); 1,54\text{--}1,64(\text{m}, 2\text{H}); 2,05(\text{s}, 3\text{H}); 4,18(\text{t}, 2\text{H}); 7,13(\text{t}, 1\text{H}); 7,31(\text{d}, 1\text{H}); 7,47(\text{m}, 1\text{H}); 7,96(\text{q}, 1\text{H}); 9,69(\text{s}, 1\text{H})$ ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 8,7, 12,4, 18,6, 28,2-39,3, 40,2, 105,2, 112,3, 115,4, 119,5, 121,9, 128,4, 136,0, 154,8, 161,9 ppm. Z roztoku v CDCl_3 byl pomalým odpařováním získán monokrystal vhodný pro analýzu pomocí RTG difrakce. Výsledek analýzy je předmětem publikace v Acta Crystallographica E¹⁶³.

3.11.6 3-Methyl-4-hydroxy-1-benzylchinolin-2(1H)-on (13)

Chinolon 13 byl připraven z výchozího množství 18,3 cm^3 *N*-fenylbenzylaminu a 17,2 cm^3 diethyl-2-methylmalonátu ve výtěžku 85 %. $T_T = 203\text{--}215$ °C. IR (KBr): 1603(s), 1586(s), 1572(s), 1516(w), 1452(w), 1346(w), 1212(s), 1175(s), 1038(w), 755(m), 729(m), 693(w), 669(w), 462(w) cm^{-1} . GC-EI-MS (m/z (%)): 49(5), 51(8), 63(5), 77(13), 89(7), 90(5), 91(100), 92(10), 130(11), 131(5), 132(6), 159(15), 174(40), 175(5), 264(32), 265(59), 266(10).

3.12 Obecný postup přípravy 3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionů

4-Hydroxychinolon byl rozpuštěn v příslušném množství dioxanu. Po rozpuštění byla reakční směs vložena do vodní lázně temperované na 50 °C a po kapkách bylo přidáno stanovené množství SO_2Cl_2 tak, aby teplota nepřesáhla 50 °C. Po dodání stanoveného množství SO_2Cl_2 po kapkách, byla reakční směs ochlazena na 20 °C a nalita na drcený led,

kde došlo k vysrážení produktu. Po rozpuštění ledu byla sraženina filtrována přes Büchnerovu nálevku, promyta H₂O a vysušena. Výtěžky surových krystalických produktů se pohybovaly v rozmezí 73–99 %.

3.12.1 3-Chlor-3-ethyl-1H,3H-chinolin-2,4-dion (14)

Chinolindion **14** byl připraven dle výše uvedeného postupu z 12,5 g (66,1 mmol) chinolonu **8** a 8,7 cm³ SO₂Cl₂ v 234 cm³ dioxanu ve výtěžku 95 %. T_T = 107–108 °C. IR (KBr): 3447(w), 3214(w), 3148(w), 3088(w), 3005(w), 2980(w), 2940(w), 2879(w), 1710(s), 1685(s), 1613(s), 1597(s), 1508(w), 1434(m), 1358(m), 1324(w), 1254(w), 1226(w), 1156(w), 1094(w), 1027(w), 1003(w), 924(w), 843(m), 802(w), 759(m), 668(m), 600(m), 523(w), 442(w) cm⁻¹. GC-EI-MS (m/z (%)): 40(5), 41(21), 50(11), 51(16), 52(11), 53(8), 55(18), 62(6), 63(26), 64(28), 65(30), 66(5), 69(16), 75(8), 76(11), 77(23), 78(5), 86(9), 90(23), 91(17), 92(57), 95(8), 102(8), 103(6), 104(6), 115(15), 116(10), 117(11), 118(5), 119(21), 120(38), 121(6), 128(10), 130(16), 132(8), 142(5), 144(14), 146(25), 156(5), 161(14), 170(7), 172(9), 174(90), 175(11), 186(11), 187(6), 188(32), 189(66), 190(8), 208(100), 209(12), 210(34), 223(31), 225(10).

3.12.2 3-Chlor-3-ethyl-1H,3H-1-fenylchinolin-2,4-dion (15)

Chinolindion **15** byl připraven dle postupu z 16,2 g (61,0 mmol) chinolonu **9** a 8,3 cm³ SO₂Cl₂ v 221 cm³ dioxanu ve výtěžku 89 %. T_T = 145–153 °C. IR (KBr): 3449(w), 3081(w), 2976(w), 1709(s), 1677(s), 1601(s), 1582(m), 1492(s), 1465(s), 1380(w), 1345(s), 1306(m), 1290(m), 1250(m), 1168(w), 1139(w), 1063(w), 946(w), 898(w), 845(w), 759(s), 699(s), 670(w), 639(s), 533(w), 514(w) cm⁻¹. GC-EI-MS (m/z (%)): 41(9), 50(9), 51(37), 63(12), 64(11), 65(7), 69(18), 75(6), 75(6), 76(10), 77(53), 84(5), 89(15), 90(8), 91(11), 92(20), 102(7), 103(6), 115(12), 116(5), 117(7), 124(6), 130(7), 139(17), 140(14), 146(8), 152(5), 165(5), 166(23), 167(45), 168(11), 193(5), 195(36), 197(5), 204(6), 208(6), 220(8), 222(8), 236(51), 237(18), 248(13), 250(86), 251(16), 262(9), 263(12), 264(89), 265(100), 266(18), 271(16), 273(5), 284(6), 299(26), 300(5), 301(9).

3.12.3 3-Chlor-3-butyl-1H,3H-chinolin-2,4-dion (16)

Chinolindion **16** byl připraven dle výše uvedeného postupu z 16,9 g (77,7 mmol) chinolonu **10** a 8,4 cm³ SO₂Cl₂ v 225 cm³ dioxanu ve výtěžku 92 %. T_T = 126–130 °C. IR (KBr): 3435(w), 3209(w), 3147(w), 3090(w), 3004(w), 2954(m), 2870(w), 1708(s), 1688(s), 1612(s),

1598(s), 1509(w), 1485(s), 1439(m), 1361(m), 1301(w), 1254(m), 1224(m), 1159(m), 1144(w), 1108(w), 1056(w), 1028(w), 968(m), 956(w), 811(w), 833(m), 810(w), 787(w), 758(m), 685(w), 670(m), 601(1), 527(w), 485(w), 430(w) cm^{-1} . GC-EI-MS (m/z (%)): 41(7), 51(8), 52(5), 53(5), 55(26), 63(12), 64(13), 65(17), 76(6), 77(19), 89(11), 90(15), 91(13), 93(7), 101(5), 102(6), 103(5), 115(7), 116(7), 117(9), 118(5), 119(16), 120(29), 128(13), 130(11), 132(5), 144(10), 146(15), 156(5), 161(13), 162(8), 172(10), 174(55), 175(100), 176(11), 186(10), 186(10), 188(34), 189(5), 195(47), 196(6), 197(16), 198(6), 200(10), 202(8), 208(52), 209(5), 210(18), 216(11), 217(20), 251(5).

3.12.4 3-Chlor-3-methyl-1H,3H-1-ethylchinolin-2,4-dion (17)

Chinolindion **17** byl připraven dle popsaneho postupu z 10,9 g (54,0 mmol) chinolonu **11** a 8,3 cm^3 SO_2Cl_2 v 250 cm^3 dioxanu ve výtěžku 90 %. $T_T = 80\text{--}82$ °C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,31(t, 3H); 1,96(s, 3H); 4,02(m, 1H); 4,20(m, 1H); 7,22(t, 2H); 7,66(m, 1H); 8,10(t, 1H) ppm. ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 12,9; 21,0; 38,5; 62,7; 115,1; 120,0; 123,7; 129,5; 136,6; 141,2; 167,3; 188,9 ppm. EI-MS (m/z (%)): 44(16), 45(7), 49(5), 50(7), 51(13), 63(9), 64(7), 76(10), 77(27), 90(11), 104(12), 105(5), 117(8), 118(15), 119(23), 120(7), 128(5), 130(6), 132(25), 146(100), 147(23), 175(15), 202(34), 203(14), 237(30). IR (KBr): 3083(w), 2991(w), 2978(w), 2937(w), 1705(s), 1669(s), 1604(s), 1496(w), 1471(s), 1446(w), 1385(s), 1363(s), 1319(m), 1286(w), 1252(m), 1184(m), 1173(w), 1130(w), 1103(w), 1053(m), 974(m), 910(w), 875(w), 806(w), 766(s), 747(w), 668(w), 627(m), 603(m), 542(w), 505(w), 436(m) cm^{-1} .

3.12.5 3-Chlor-3-methyl-1H,3H-1-benzylchinolin-2,4-dion (18)

Chinolindion **18** byl připraven dle výše uvedeného postupu z 22,0 g (78,0 mmol) chinolonu **13** a 8,37 cm^3 SO_2Cl_2 v 172 cm^3 dioxanu ve výtěžku 73 %. $T_T = 80\text{--}85$ °C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,05(s, 3H); 4,2(d, 1H); 5,67(d, 1H); 7,07(d, 1H); 7,2(t, 1H); 7,28–7,49(m, 4H); 7,62(m, 1H); 8,06(t, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20,9; 47,1; 62,6; 116,2; 120,4; 124,0; 126,4; 127,9; 129,3; 135,8; 136,5; 141,7; 168,2; 188,6 ppm. EI-MS (m/z (%)): 65(15), 77(7), 91(100), 92(9), 264(37), 265(15), 299(7). IR (KBr): 3083(w), 3062(w), 3027(w), 2987(w), 2860(w), 1714(s), 1680(s), 1599(s), 1489(m), 1468(s), 1439(m), 1375(s), 1314(m), 1222(m), 1176(m), 1105(w), 1056(w), 1010(m), 969(m), 913(w), 872(w), 769(s), 725(m), 692(m), 672(w), 615(m), 530(w), 513(w), 462(w), 439(w) cm^{-1} .

4 Syntéza chinolinonových derivátů

4.1 Obecný postup přípravy 3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionů

Volný amin AdCH₂NH₂ (**AMA**) byl generován *in situ* reakcí příslušného hydrochloridu a báze v suchém DMF. Jako báze byl použit Et₃N nebo K₂CO₃. Reakce byla silně exotermická, proto je nutné směs během přidávání báze chladit směsí voda-led. Půl hodiny po skončení přidávání báze byla reakční směs temperovaná na laboratorní teplotu a byl přidán roztok 3-chlorchinolindionu v DMF. Reakce byla ukončena, jakmile TLC (silikagel, systém a) indikovala spotřebování výchozího 3-chlorchinolindionu. Reakční směs byla kvantitativně převedená do děličky a vytřepána 10 × 20 cm³ DEE. Organické podíly byly promyty 7 × 10 cm³ H₂O, DEE a nasyceným roztokem NaCl. Organické podíly byly spojeny a vysušeny nad Na₂SO₄, rozpouštědlo bylo následně odpařeno na RVO.

4.1.1 3-Methyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (19)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu **4.1** z výchozího množství 1,4116 g (7,0 mmol) **AMA·HCl**, 17 cm³ DMF, 2,0 cm³ (14,1 mmol) Et₃N a 0,7339 g (3,5 mmol) 3-chlorchinolin-2,4-dionu, který byl rozpuštěn v 17 cm³ DMF. Čistý produkt byl získán v podobě světle žlutého krystalického prášku ve výtěžku 0,3975 g (29 %). T_T = 190–193 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,47–1,73(m, 15H); 1,96(s, 4H); 2,09(d, 3H); 7,09(t, 1H); 7,16(d, 1H); 7,54–7,59(m, 1H); 7,98(d, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 26,9; 28,7; 33,5; 37,4; 40,8; 58,3; 70,5; 116,7; 119,4; 123,8; 128,2; 136,4; 140,8; 175,5; 196,9 ppm. IR (KBr): 3441(w), 3235(w), 2901(s), 2846(m), 2359(m), 2340(m), 1706(s), 1696(s), 1670(s), 1612(m), 1484(m), 1447(w), 1372(m), 1345(m), 1267(w), 1245(w), 1201(w), 1178(w), 1110(w), 1034(m), 973(w), 790(w), 757(m), 666(w), 500(w) cm⁻¹.

4.1.2 1-Fenyl-3-methyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (20)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu **4.1** z výchozího množství 1,4116 g (7,0 mmol) **AMA·HCl**, 17 cm³ DMF, 1,9354 g (14,1 mmol) K₂CO₃ a 1 g (3,5 mmol) 1-fenyl-3-chlor-3-methyl-1H,3H-chinolin-2,4-dionu (rozpuštěného v 17 cm³ DMF). Čistý produkt byl získán v podobě slabě světle žlutého krystalického prášku ve výtěžku 0,3663 g (23 %). T_T = 70–76 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,53–1,72(m, 14H); 1,96(s, 4H), 2,16–2,24(m, 2H); 6,46(d,

1H); 7,16(d, 1H); 7,38(d, 2H); 7,52(d, 1H); 7,56–7,61(m, 3H); 8,07(d, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 27,0; 28,7; 33,6; 37,5; 40,8; 57,8; 71,1; 117,0; 120,3; 123,5; 128,4; 129,2; 130,5; 135,7; 137,5; 143,9; 173,9; 195,6 ppm. IR (KBr): 3066(w), 2899(s), 2845(s), 2360(m), 2340(m), 1710(s), 1677(s), 1600(s), 1491(m), 1462(s), 1362(m), 1334(s), 1303(w), 1275(w), 1247(w), 1202(w), 1163(w), 1128(w), 1105(w), 974(w), 757(s), 698(s), 667(w), 533(m), 508(w) cm^{-1} .

4.1.3 3-Benzyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (21)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu **4.1** z výchozího množství 200 mg (1,0 mmol) **AMA·HCl**, 3 cm^3 DMF, 0,2746 cm^3 (1,985 mmol) Et_3N a 0,1417 g (0,5 mmol) 3-benzyl-3-chlor-1H,3H-chinolin-2,4-dionu (rozpuštěného v 3 cm^3 DMF). Při zpracování RS vznikla velmi jemná sraženina, která nebyla filtrovatelná. Požadovaný produkt se nepodařilo izolovat.

4.1.4 1-Fenyl-3-benzyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (22)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu **4.1** z výchozího množství 0,92 g (4,6 mmol) **AMA·HCl**, 8,3 cm^3 DMF, 4,6 cm^3 (33,2 mmol) Et_3N a 0,1417 g (0,5 mmol) 3-benzyl-3-chlor-1H,3H-chinolin-2,4-dionu (rozpuštěného v 8,3 cm^3 DMF). Při zpracování RS vznikla velmi jemná sraženina, která nebyla filtrovatelná. Požadovaný produkt se nepodařilo izolovat.

4.1.5 3-Metyl-1-benzyl-3-(1-adamantylmethylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (23)

Titulní látka byla připravena podle obecného postupu **4.1** z výchozího množství 1,81 g (9,0 mmol) **AMA·HCl**, 27,0 cm^3 DMF, 4,5 g (32,6 mmol) K_2CO_3 a 2,5000 g (0,5 mmol) 3-chlorchinolindionu **20** (rozpuštěného v 52,0 cm^3 DMF). Při zpracování RS vznikla sraženina, která byla promyta a vysušená prosáváním vzduchu na fritě. Další analýzy nepotvrdily námi požadovaný produkt. Získaná látka byla identifikována jako látka **23**, viz diskuzní část, ale byl izolován produkt **26**. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,91(d, 3H); 1,05(d, 3H); 1,38(d, 3H); 1,54(d, 3H); 1,73(d, 6H); 2,82(d, 1H); 3,14(d, 1H); 4,85(d, 1H); 5,57(t, 2H); 6,97(d, 1H); 7,26–7,38(m, 6H); 7,98(d, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 16,6; 28,3; 34,0; 36,9; 40,4; 47,2; 52,6; 83,3; 88,9; 115,4; 120,9; 124,1; 126,7; 127,7; 129,2; 131,4; 136,2; 137,4; 159,8; 169,1 ppm. IR (KBr): 3276(w), 2908(m), 2849(w), 1754(s), 1693(s), 1606(m), 1497(w), 1472(m), 1436(w), 1386(m), 1362(w), 1320(w), 1226(w), 1175(w), 1125(w), 1086(m), 1061(w),

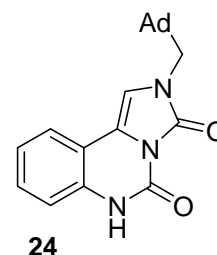
1042(w), 1007(w), 981(w), 949(w), 919(w), 862(w), 764(w), 718(w), 694(w), 655(w), 655(w), 606(w), 583(w), 459(w) cm^{-1} .

4.2 Obecný postup přípravy 3-ureochinolin-2,4-dionu a imidazo[4,5-c]chinolin-2,4-dionu

Pro přípravu 2,6-dihydro-imidazo[1,5-c]chinolin-3,5-dionu a 4-alkyliden-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'dionu bylo naváženo příslušné množství výchozí látky **19** nebo **20**, močoviny a kyseliny octové. Reakční směs byla zahřívána na olejové lázni po dobu 6 hodin. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po vymizení výchozí látky byla reakční směs zředěna H_2O a organické produkty byly extrahovány chloroformem¹⁶¹.

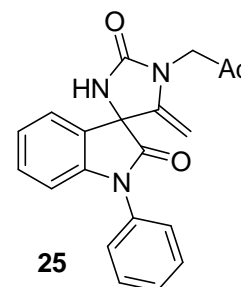
4.2.1 2,6-Dihydro-imidazo[1,5-c]chinolin-3,5-dion (**24**)

Reakce byla provedena podle výše uvedeného postupu z výchozích navážek 500 mg; (1,479 mmol) adamantylmethylaminochinolinu **19**, 505,2 mg močoviny a $4,54 \text{ cm}^3$ kyseliny octové. Během zpracování reakční směsi byl získán surový produkt olejovité konzistence, který ovšem dle TLC představoval velmi komplikovanou směs několika látek, přičemž žádnou z nich se nepodařilo pomocí sloupcové chromatografie získat v dostatečném množství a čistotě potřebné pro identifikaci.



4.2.2 4-alkyliden-1'*H*-spiro[imidazolidin-5,3'-indol]-2,2'dion (**25**)

Reakce byla provedena podle výše uvedeného postupu z výchozích navážek 600 mg; (14,493 mmol) adamantylaminochinolinu **20**, 522,3 mg močoviny a 6 cm^3 kyseliny octové. Během zpracování reakční směsi byl získán surový produkt olejovité konzistence, který ovšem dle TLC představoval velmi komplikovanou směs několika látek, přičemž žádnou z nich se nepodařilo pomocí sloupcové chromatografie získat v dostatečném množství a čistotě potřebné pro identifikaci.



5 Cyklizační reakce pro přípravu chinolinových derivátů

5.1 Obecný postup Friedländerovy kondenzace

Metoda A: Reakční směs vznikla smícháním aminoketonu **6a** nebo **6b** (0,196–1,0 mmol), karbonylové sloučeniny (1,0 eq) a *p*-TsOH (1,0 eq.). Takto vzniklá směs byla intenzivně míchána ve zkumavce na olejové lázni při 100 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC, případně GC-MS analýz. V některých případech došlo k zatuhnutí reakční směsi. Reakce byla ukončena po vymizení výchozího aminoketonu, případně tehdy, neměnilo-li se již složení reakční směsi. Reakce byla ukončena po vymizení výchozího aminoketonu. Reakční směs byla ochlazena na laboratorní teplotu a byly přidány 3 cm³ destilované vody za vzniku suspenze. pH směsi bylo upraveno na alkalické přidáním cca 0,4 cm³ 10% roztoku NaOH za intenzivního míchání po dobu 5 min. Směs byla extrahována 5 × 10 cm³ DEE. Spojené organické podíly byly vysušeny nad Na₂SO₄ a následně odpařeny na RVO.

Metoda B: Ve zkumavce bylo rozpuštěno ve 2 cm³ toluenu požadované množství aminoketonu **6a** nebo **6b** (0,196–0,392 mmol) a 1 eq příslušné karbonylové sloučeniny. Vzniklá směs byla míchána na olejové lázni při 100 °C a po rozpuštění veškerého pevného podílu byl přidán 1,1 eq *p*-TsOH. Reakční směs byla následně míchána do doby, kdy TLC či GC-MS potvrdily vymizení výchozího aminoketonu. Výsledná suspenze byla alkalizována přidáním cca 0,4 cm³ 10% vodného roztoku NaOH. Směs byla extrahována 5 × 10 cm³ DEE a spojené organické podíly byly vysušeny nad Na₂SO₄. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO.

5.1.1 1-[2-Methyl-4-(1-adamantyl)chinolin-3-yl]ethanon (**27**)

Látka **27** byla pročištěna pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b). Čistý produkt byl získán v podobě nažloutlého krystalického prášku o hmotnosti 303 mg (95 %; metoda A; z původního množství 255 mg aminoketonu **6a**). $T_T = 224\text{--}227$ °C. R_f (systém a) 0,20; EA vypočítané složení C₂₂H₂₅NO (319,44): C 82,72%, H 7,89%, N 4,38%, exp. složení C 83,05%, H 7,83%, N 4,21%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,86(m, 3CH₂(Ad)); 2,19(m, 3CH(Ad)); 2,38(m, 3CH₂(Ad)); 2,61(s, Me-C(2)); 2,64(s, COMe); 7,47(dd, $J=7,6$; H-C(6)); 7,64(dd, $J=7,3$; H-C(7)); 8,07(d, $J=7,9$; H-C(5)); 8,71(d, $J=8,6$; H-C(8)) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ 24,0(Me-C(2)); 29,3(CH(Ad)); 35,8(COMe); 36,8(CH₂(Ad)); 41,7(C(Ad)); 43,0(CH₂(Ad)); 124,8(CH); 125,1(C); 127,8(CH); 128,9(CH); 130,3(CH); 135,0(C); 148,0(C); 150,6(C);

153,1(C); 207,8(C=O) ppm. IR (KBr): 2988(w), 2963(w), 2900(s), 2848(m), 2680(w), 1699(s), 1566(m), 1493(w), 1455(m), 1375(m), 1314(w), 1256(w), 1200(m), 1104(w), 1052(w), 961(w), 869(w), 760(s), 684(w), 655(m), 576(w), 535(w) cm^{-1} . DI-MS: 319(18, M^+), 305(23), 304(100), 301(9), 286(6), 276(8), 244(6), 210(7), 194(6), 135(26), 115(6), 107(6), 93(13), 91(8), 81(5), 79(17), 77(9), 67(8), 55(7), 43(14), 41(9). ESI-MS: 661,3 (48, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 342,2 (12, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 320,2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.2 Ethyl-2-methyl-4-(1-adamantyl)chinolin-3-karboxylát (28)

Produkt **28** byl získán jako žlutý krystalický prášek přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (systém a) ve výtěžku 175 mg (50 %), metodou A z 255 mg výchozího aminoketonu **6a**. Finální produkt byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b). $T_{\text{T}} = 105\text{--}106\text{ }^{\circ}\text{C}$. R_{f} (systém a) 0,29; EA vypočítané složení $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (349,47): C 79,05%, H 7,79%, N 4,01%, exp. složení C 79,32%, H 7,88%, N 3,81%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,44(t, $J=6,9$; MeCH_2); 1,87(m, $3\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,93(m, $3\text{CH}(\text{Ad})$); 2,46(m, $3\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,64(s, $\text{Me-C}(3)$); 4,43(q, $J=7,0$; MeCH_2); 7,44(dd, $J=7,3$; H-C(6)); 7,62(dd, $J=7,3$; H-C(7)); 8,03(d, $J=8,3$; H-C(5)); 8,71(d, $J=8,9$; H-C(8)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14,1(MeCH_2); 23,9($\text{Me-C}(2)$); 29,4($\text{CH}(\text{Ad})$); 37,0($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 41,6($\text{C}(\text{Ad})$); 41,8($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 61,7(MeCH_2); 124,5(CH); 124,9(C); 127,0(C); 127,8(CH); 128,8(CH); 130,8(CH); 148,7(C); 151,1(C); 155,0(C); 171,9(C=O) ppm. IR (KBr): 2973(m), 2917(s), 2876(m), 2853(s), 1715(s), 1570(m), 1484(m), 1460(m), 1378(m), 1302(w), 1280(m), 1215(s), 1169(m), 1094(m), 1041(m), 854(w), 795(w), 772(s), 631(w), 603(w), 535(w) cm^{-1} . GC-MS ($R_{\text{t}}=29,8$ min): 350(7), 349(30, M^+), 348(8), 305(23), 304(100), 303(12), 276(7), 246(6), 218(6), 194(5), 135(22), 107(8), 97(6), 93(14), 95(5), 93(13), 91(13), 85(6), 83(6), 81(8), 79(15), 77(8), 71(8), 69(9), 67(10), 57(13), 55(13), 43(8), 41(10). ESI-MS: 721,3(17, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 372,2(10, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 350,2(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.3 Ethyl-4-(tricyklo(1-adamantyl)chinolin-2-karboxylát (29)

Produkt **29** byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (systém a) ve výtěžku 109 mg (33 %; metoda A; z původního množství 255 mg výchozího aminoketonu **6a**), nebo ve výtěžku 45 mg (68 %; metoda B; z 50 mg výchozího aminoketonu **6a**). $T_{\text{T}} = 100\text{--}101\text{ }^{\circ}\text{C}$. R_{f} (systém a) 0,36; EA vyp. složení $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (335,44): C 78,77%, H 7,51%, N 4,18%, exp. složení C 79,02%, H 7,45%, N 3,92%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,49 (t, $J=7,3$; MeCH_2); 1,89(m, $3\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,23(m, $3\text{CH}(\text{Ad})$); 2,33(m, $3\text{CH}_2(\text{Ad})$); 4,56(q, $J=7,3$, MeCH_2); 7,59(dd, $J=7,3$;

H-C(6)); 7,70(dd, $J=7,6$; H-C(7)); 8,12(s, H-C(3)); 8,36(d, $J=8,6$; H-C(5)); 8,66(d, $J=8,9$; H-C(8)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 14,6(MeCH_2); 29,2($\text{CH}(\text{Ad})$); 37,0($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 39,2($\text{C}(\text{Ad})$); 42,3($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 62,3(MeCH_2); 118,2(CH); 126,3(CH); 126,9(CH); 128,3(C); 128,8(CH); 132,9(CH); 148,2(C); 149,1(C); 157,3(C); 166,2($\text{C}=\text{O}$) ppm. IR (KBr): 2976(w), 2903(s), 2846(w), 1713(s), 1583(w), 1508(w), 1477(w), 1452(w), 1369(m), 1334(m), 1310(m), 1237(s), 1154(m), 1108(m), 1023(w), 973(w), 930(w), 882(w), 781(s), 633(w) cm^{-1} . GC-MS ($R_t=28,9$ min): 291(5), 264(21), 263(100), 149(8), 135(5), 93(5), 79(7), 57(7), 43(5), 41(7). ESI-MS: 693,3(100, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$), 374,2(9, $[\text{M}+\text{K}]^+$), 358,2(85, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 336,3(67, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.4 1-[2-Fenyl-4-(1-adamantyl)chinolin-3-yl]ethanon (30)

Produkt **30** byl získán jako světle žlutý krystalický prášek přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém a) ve výtěžku 9 mg (6 %; metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6a**), nebo ve výtěžku 50 mg (34%; metoda B; ze 100 mg výchozí látky **6a**). $T_T = 177\text{--}178$ °C. R_f (systém b) 0,31; EA vyp. složení $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}$ (381,51): C 85,00%, H 7,13%, N 3,67%, exp. složení C 85,27%, H 7,22%, N 3,47%. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,73(m, 3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,06(m, 3 $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,32–2,39(překrytý m+s, 3 CH_2Ad , COMe); 7,48–7,78(překrytý m, 7 H); 8,08(d, $J=5,9$; H-C(5)); 8,79(d, $J=6,9$; H-C(8)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 24,9(COMe); 29,3($\text{CH}(\text{Ad})$); 36,8($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 41,9($\text{C}(\text{Ad})$); 43,0($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 124,6(CH); 124,9(C); 128,0(CH); 128,7(CH); 129,1(2 CH); 131,0(CH); 131,8(C); 133,7(CH); 139,4(C); 149,0(C); 151,8(C); 155,0(C); 200,2($\text{C}=\text{O}$) ppm. IR (KBr): 3045(w), 3004(w), 2966(w), 2908(s), 2860(m), 1678(s), 1593(w), 1568(w), 1556(w), 1492(w), 1450(w), 1371(w), 1317(w), 1271(w), 1221(m), 1176(w), 1161(w), 918(w), 866(w), 768(m), 723(m), 694(w), 598(w) cm^{-1} . GC-MS ($R_t=45,5$ min): 382(13), 381(44, M^+), 380(6), 364(17), 306(5), 305(24), 304(100), 303(7), 276(8), 231(5), 230(10), 218(5), 135(22), 107(8), 106(5), 105(59), 93(15), 91(13), 81(7), 79(24), 78(5), 77(50), 67(12), 55(7), 41(12). ESI-MS: 785,4(5, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$), 382,2(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.5 2-Fenyl-4-(1-adamantyl)chinolin (31)

Látka **31** byla získána v podobě žlutého krystalického prášku přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 150 mg (44 %; metoda A; z 255 mg výchozí látky **6a**), nebo ve výtěžku 64 mg (96 %; metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T = 127\text{--}129$ °C. R_f (system a) 0,59; EA vyp. složení $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}$ (339,47): C 88,45%, H 7,42%, N 4,13%,

exp. složení C 88,21%, H 7,49%, N 3,95. ^1H NMR (CDCl_3): 1,94(m, $3\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,27(m, $3\text{CH}(\text{Ad})$); 2,39(m, $3\text{CH}_2(\text{Ad})$); 7,48–7,58(3H nebo Ph, H–C(6)); 7,69(t, $J=7,6$; H–C(7)); 7,83(s, H–C(3)); 8,18(d, $J=7,9$; 2H nebo Ph); 8,29(d, $J=8,3$; H–C(5)); 8,65(d, $J=8,6$; H–C(8)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 29,3 (CH(Ad)); 37,2($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 39,2(C(Ad)); 42,5($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 116,5(CH); 124,8(CH); 126,0(C); 126,3(CH); 127,8(CH); 128,4(CH); 129,0(CH); 129,3(CH); 131,9(CH); 140,5(C); 149,7(C); 156,3(C); 157,3(C) ppm. GC-MS ($R_t=48,4$ min): 340(26), 339(100, M^+), 338(61), 296(8), 283(7), 282(24), 244(8), 243(6), 232(5), 230(7), 219(7), 203(8), 152(5), 135(7), 91(6), 79(10), 77(9), 67(6), 41(7). IR (KBr): 2903(s), 2848(m), 1686(w), 1618(w), 1587(s), 1546(m), 1493(m), 1451(m), 1341(m), 1266(w), 1180(w), 1103(w), 1078(w), 994(w), 897(w), 870(m), 769(s), 756(s), 689(s), 675(m), 629(w), 578(w), 545(w) cm^{-1} . ESI-MS: 701,3(16, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 362,2(5, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 340,2(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.6 2-(4-Fluorfenyl)-4-(1-adamantyl)chinolin (32)

Bezbarvý krystalický prášek **32** byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 44 mg (31 %; metoda A, ze 100 mg výchozí látky **6a**), nebo ve výtěžku 67 mg (96 %; metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T = 160\text{--}163$ °C. R_f (systém a) 0,55; EA vyp. složení $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}$ (357,46): C 84,00%, H 6,77%, N 3,92%, exp. složení C 84,19%, H 6,75%, N 3,75%. ^1H NMR (CDCl_3): 1,92(m, $3\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,25(m, $3\text{CH}(\text{Ad})$); 2,37(m, $6\text{CH}(\text{Ad})$); 7,22(dd, $J=8,6$; 2 CF=CH); 7,50(dd, $J=7,3$; H–C(6)); 7,67(dd, $J=7,6$; H–C(7)); 7,76(s, H–C(3)); 8,14–8,23(d, dd, 2 CF=CHCH, H–C(5)); 8,27(d, $J=8,6$; H–C(8)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 29,3(CH(Ad)); 37,2($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 39,2(C(Ad)); 45,5($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 115,9(d, $^2J(\text{C},\text{F})=88$, CF=CH); 116,1(CH); 124,8(CH); 126,0(C); 126,3(CH); 128,5(CH); 129,6(d, $^3J(\text{C},\text{F})=31$; CF=CHCH), 131,8(CH); 136,7(d, $^4J(\text{C},\text{F})=13$, CH(Ph)); 149,9(C); 156,2(C); 156,4(C); 163,9(d, $^1J(\text{C},\text{F})=1000$, CF) ppm. IR (KBr): 2905(s), 2855(w), 1586(m), 1549(w), 1501(m), 1422(w), 1341(w), 1224(m), 1154(m), 898(w), 839(s), 758(s), 723(w), 670(w), 620(w) cm^{-1} . DI-MS: 358(26), 357(100, M^+), 356(46), 314(6), 302(6), 301(5), 300(18), 262(7), 261(5), 248(5), 237(5), 135(9), 93(7), 79(9), 67(6), 55(6), 41(8). ESI-MS: 737,3(18, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 380,2(8, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 358,2(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.7 2,3-Dihydro-9-(1-adamantyl)-1H-cyklopenta[b]chinolin (33)

Surový produkt byl nejprve přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b), čistý produkt **33** byl poté získán krystalizací z CHCl_3 ve výtěžku 75 mg (63 %, metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6a**). $T_T=188\text{--}191$ °C. R_f (systém a) 0,15; EA vyp. složení $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}$

(422,82): C 65,33%, H 6,20%, N 3,31%, exp. složení C 65,67%, H 6,15%, N 3,52%. ^1H NMR (CDCl_3): 1,98(m, 3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 2,06(m, $\text{CH}_2(2)$); 2,19(m, 3 $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,53(m, 3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 3,11(t, $J=7,9$; $\text{CH}_2(1)$); 3,52(t, $J=7,3$; $\text{CH}_2(3)$); 7,40(t, $J=8,3$; H-C(7)); 7,56(t, $J=7,6$; H-C(6)); 8,07(d, $J=8,3$; H-C(8)); 8,70(d, $J=8,9$; H-C(5)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 23,5(CH_2); 29,3($\text{CH}(\text{Ad})$); 34,0(CH_2); 35,1(CH_2); 37,0($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 42,7(C(Ad)); 43,0($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 124,3(CH); 126,3(C); 127,5(CH); 128,3(CH); 128,7(CH); 128,9(C); 133,0(C); 146,4(C); 167,7(C) ppm. IR (KBr): 2905(s), 2850(w), 1561(w), 1497(w), 1458(w), 1223(w), 1160(w), 1029(w), 1007(w), 758(s), 680(w) cm^{-1} . GC-MS ($R_t=27,0$ min): 304(24), 303(100, M^+), 302(24), 259(5), 247(5), 246(19), 208(5), 207(5), 206(6), 204(5), 194(5), 167(7), 135(65), 107(7), 93(14), 91(6), 81(5), 79(17), 77(8), 67(7), 55(6), 41(8). ESI-MS: 629,3(44, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 326,2(7, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 304,2(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.8 1,2,3,4-Tetrahydro-9-(1-adamantyl)akridin (34)

Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b). Výtěžek čisté látky **34** byl 196 mg (62 %; metoda A; z 255 mg výchozí látky **6a**). $T_T=196-199$ °C. R_f (systém a) 0,21; EA vyp. složení $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}$ (317,47): C 87,02%, H 8,57%, N 4,41%; exp. složení C 87,29%, H 8,65%, N 4,22%. ^1H NMR (CDCl_3): 1,77–1,91(m, 3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$; $\text{CH}_2(6)$, $\text{CH}_2(7)$); 2,18(m, 3 $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,54(m, 3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 3,12(t, $J=6,6$; $\text{CH}_2(8)$); 3,22(t, $J=7,3$; $\text{CH}_2(5)$); 7,32(dd, $J=7,3$; H-C(2)); 7,50(dd, $J=7,3$; H-C(3)); 7,96(d, $J=7,9$; H-C(1)); 8,59(d, $J=8,9$; H-C(4)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 21,4(CH_2); 22,9(CH_2); 29,7($\text{CH}(\text{Ad})$); 30,9(CH_2); 33,6(CH_2); 37,2($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 43,2(C(Ad); $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 123,0(CH); 126,6(C); 126,9(CH); 127,0(CH); 129,6(CH); 131,5(C); 147,3(C); 151,8(C); 160,3(C) ppm. IR (KBr): 3007(w), 2976(w), 2923(s), 2901(s), 2847(s), 1557(w), 1490(w), 1474(w), 1454(m), 1427(w), 1387(w), 1341(w), 1304(m), 1255(w), 1167(w), 110(w), 911(w), 757(s), 679(w), 621(w) cm^{-1} . GC-EI-MS ($R_t=31,1$ min): 318(18), 317(74, M^+), 316(18), 260(8), 136(12), 135(100), 107(9), 93(15), 91(5), 79(14), 77(5), 67(8), 55(5), 41(7). ESI-MS: 657,4(7, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 318,2(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5.1.9 7,8,9,10-Tetrahydro-11-(1-adamantyl)-6H-cyklohepta[b]chinolin (35)

Produkt **35** byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 68 mg (52 %; metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6a**). $T_T=148-150$ °C. R_f (systém a) 0,20; EA vyp. složení $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}$ (331,49): C 86,96%, H 8,82%, N 4,23%; exp. složení C 87,12%, H 8,73%, N 4,06%. ^1H NMR (CDCl_3): 1,81–1,94(m, 3 $\text{CH}_2(\text{Ad})$; $\text{CH}_2(7)$ – $\text{CH}_2(9)$); 2,17(m, 3 $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,50(m,

3CH₂(Ad)); 3,23(m, CH₂(6), CH₂(9)); 7,31(dd, $J=7,8$; H-C(2)); 7,49(dd, $J=7,4$; H-C(3)); 7,94(d, $J=8,3$; H-C(1)); 8,51(d, $J=8,6$; H-C(4)) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 27,2(CH₂); 29,0(CH₂); 29,7(CH(Ad)); 31,0(CH₂); 32,3(CH₂); 37,2(CH₂(Ad)); 40,3(CH₂); 42,9(C(Ad)); 43,2(CH₂(Ad)); 122,9(CH); 126,7(CH); 126,8(C); 127,0(CH); 129,7(CH); 135,2(C); 147,1(C); 151,6(C); 165,4(C) ppm. IR (KBr): 3053(w), 3004(w), 2907(s), 2848(s), 1557(m), 1490(m), 1453(m), 1383(m), 1342(w), 1309(w), 1252(w), 963(w), 757(s), 623(w) cm⁻¹. GC-MS ($R_t=27,4$ min): 332(13), 331(50, M⁺), 330(12), 136(11), 135(100), 107(7), 93(13), 79(13), 67(7), 55(5), 41(6). ESI-MS: 685,4(4, [2M+Na]⁺), 332,3(100, [M+H]⁺).

5.1.10 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-12-(1-adamantyl)cyklookta[b]chinolin (36)

Látka **36** byla získána přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) v podobě světlehnědého krystalického prášku ve výtěžku 60 mg (44 %; metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6a**), nebo ve výtěžku 64 mg (95 %; metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T=193-194$ °C. R_f (systém a) 0,35; EA vyp. složení C₂₅H₃₁N (345,52): C 86,90%, H 9,04%, N 4,05%, exp. složení C 86,78%, H 8,97%, N 3,85%. ¹H NMR (CDCl₃): 1,11(m, CH₂); 1,57(m, CH₂); 1,69(m, CH₂); 1,83–1,89(m, 3(CH₂)Ad, CH₂); 2,21(m, 3CH(Ad)); 2,60(m, 3CH₂(Ad)); 3,25(m, CH₂(113,48(m, CH₂(6))); 7,35(dd, $J=7,3$; H-C(2)); 7,52(dd, $J=7,6$; H-C(3)); 8,04(dd, $J=7,9$; H-C(2)); 8,70(d, $J=8,9$; H-C(4)) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 24,9(CH₂); 26,8(CH₂); 27,7(CH₂); 29,8(CH(Ad)); 31,8(CH₂); 34,2(CH₂); 37,2(CH₂(Ad)); 39,0(CH₂); 43,5(C(Ad)); 44,1(CH₂(Ad)); 123,0(CH); 126,8(CH); 127,0(C); 127,7(CH); 130,7(CH); 132,8(C); 148,1(C); 151,4(C); 165,4(C) ppm. IR (KBr): 3054(w), 3009(w), 2915(s), 2846(s), 1551(m), 1490(m), 1459(m), 1439(m), 1396(w), 1342(w), 1308(m), 1159(m), 1107(m), 864(w), 759(s), 718(w), 622(w) cm⁻¹. GC-MS ($R_t=37,7$ min): 346(14), 345(54, M⁺), 344(29), 303(12), 302(8), 210(34), 136(11), 135(100), 107(9), 97(5), 93(17), 85(5), 79(17), 77(5), 71(6), 69(9), 67(10), 57(12), 55(11), 41(10). ESI-MS: 713,4(4, [2M+Na]⁺), 346,3(100, [M+H]⁺).

5.1.11 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-Dekahydro-16-(1-adamantyl)cyklododeka[b]chinolin (37)

Produkt **37** byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 30 mg (19 %; metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6a**), nebo ve výtěžku 72 mg (92 %; metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T=146-148$ °C. R_f (systém a) 0,52; EA vyp. složení C₂₉H₃₉N (401,63): C 86,72%, H 9,79%, N 3,49%, exp. složení C 86,65%, H 9,86%, N 3,71%. ¹H NMR (CDCl₃): 1,31–1,57(m, 7CH₂); 1,82–1,97(m, 3CH₂(Ad), CH₂); 2,19(m, 3CH(Ad)); 2,55(m, 3CH₂(Ad)); 3,05(br. m,

CH₂(15)); 3,25(m, CH₂(6)); 7,33(dd, *J*=8,3; H-C(2)); 7,49(dd, *J*=7,3; H-C(3)); 7,96(d, *J*=8,3; H-C(1)); 8,64(dd, *J*=8,9; H-C(4)) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 23,0(CH₂); 23,6(CH₂); 25,9(CH₂); 27,7(2 CH₂); 27,8(CH₂); 29,2(CH₂); 29,3(CH₂); 29,8(CH(Ad)); 31,7(CH₂); 35,7(CH₂); 37,2(CH₂(Ad)); 40,6(C(Ad)); 43,5(CH₂(Ad)); 123,0(CH); 126,8(CH); 126,9(CH); 127,2(CH); 130,2(C); 133,6(C); 147,5(C); 152,7(C); 163,6(C) ppm. IR (KBr): 2909(s), 2846(s), 1564(w), 1550(w), 1466(m), 1440(m), 1385(w), 1386(w), 1307(w), 1245(w), 1104(w), 985(w), 763(s), 707(w), 623(w) cm⁻¹. DI-MS: 402(14), 401(61, M⁺), 400(100), 386(7), 330(6), 317(7), 316(8), 290(7), 267(12), 266(56), 194(5), 135(5), 93(7), 81(6), 79(10), 67(6), 55(7), 41(9). ESI-MS: 825,5(4, [2M+Na]⁺), 402,3(100, [M+H]⁺).

5.1.12 5,6-Dihydro-7-(1-adamantyl)benzo[*c*]akridin (38)

Produkt **38** byl získán v podobě bezbarvého krystalického prášku přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 56 mg (39 %; metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6a**) nebo ve výtěžku 69 mg (96 %; metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). T_T = 210–213 °C. R_f (systém a) 0,57; EA vyp. složení C₂₇H₂₇N (365,51): C 88,72%, H 7,45%, N 3,83%, exp. složení C 88,57%, H 7,49%, N 3,87%. ¹H NMR (CDCl₃): 1,90(m, 3CH₂(Ad)); 2,20(m, 3CH(Ad)); 2,55(m, 3CH₂(Ad)); 2,80(m, CH₂(5)); 3,43(m, CH₂(6)); 7,25(d, *J*=7,5; 1 H); 7,38(m, 2H); 7,43(dd, *J*=7,5; 1 H); 7,57(dd, *J*=7,5; 1 H); 8,21(br. s, 1H); 8,42(d, *J*=6,9; 1 H); 8,58(d, *J*=8,7; 1 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 28,6; 29,6; 31,2; 37,1; 42,8; 43,2; 123,6; 126,6; 126,7; 127,2; 127,2; 127,4; 127,4; 127,6; 129,5; 130,3; 135,4; 139,4; 147,6; 153,4 ppm. IR (KBr): 3012(w), 2892(s), 2852(w), 1545(w), 1491(m), 1457(w), 1382(m), 1337(w), 1103(s), 1033(w), 965(w), 915(w), 771(s), 723(s), 669(w), 619(m), 484(w) cm⁻¹. GC-MS (R_t=51,0 min): 366(14), 365(47, M⁺), 308(7), 254(5), 136(11), 135(100), 107(8), 93(15), 81(5), 79(15), 67(8), 41(5). ESI-MS: 753,4(5, [2M+Na]⁺), 388,2(5, [M+Na]⁺), 366,3(100, [M+H]⁺).

5.1.13 3,4-Dihydro-9-(1-adamantyl)akridin-1(2H)-on (39)

Světležlutý krystalický prášek **39** byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém a) ve výtěžku 109 mg (84 %; metoda A, ze 100 mg výchozí látky **6a**). T_T = 191–194 °C. R_f (systém a) 0,19; EA vyp. složení C₂₃H₂₅NO(331,45): C 83,34%, H 7,60%, N 4,23%, exp. složení C 83,08%, H 7,45%, N 4,16%. ¹H NMR (CDCl₃): 1,83(m, 3CH₂(Ad)); 2,14(m, 3CH(Ad)); 2,22(m, CH₂); 2,35(m, 3CH₂(Ad)); 2,92(m, CH₂); 3,05(m, CH₂); 7,44(br. s, H-C(7)); 7,64(br. s, H-C(6)); 8,00(d, *J*=6,3, H-C(8)); 8,60(d, *J*=8,9; H-C(5)) ppm. ¹³C

NMR (CDCl₃): 20,9(CH₂); 29,5(CH(Ad)); 34,1(CH₂); 36,9(CH₂(Ad)); 40,7(CH₂); 42,4(C(Ad)); 42,9(CH₂(Ad)); 124,1(CH); 127,4(CH); 127,6(C); 129,6(2CH); 132,4(C); 148,2(C); 160,0(C); 160,3(C); 205,5(C=O) ppm. IR (KBr): 2915(s), 2901(s), 2847(m), 1671(m), 1634(w), 1563(w), 1520(s), 1481(s), 1447(s), 1417(m), 1364(s), 1338(m), 1314(m), 1189(m), 1036(w), 1000(w), 853(w), 762(s), 615(w), 567(w) cm⁻¹. DI-MS: 332(12), 331(51, M⁺), 330(52), 316(13), 314(14), 313(8), 304(23), 303(100), 258(5), 256(5), 248(5), 246(5), 234(5), 232(5), 223(5), 222(9), 220(6), 218(5), 204(5), 182(5), 180(6), 167(5), 135(6), 128(5), 127(5), 93(9), 92(5), 91(7), 83(5), 81(5), 79(13), 77(7), 69(5), 67(8), 57(11), 55(13), 43(9), 41(14). ESI-MS: 685,3(16, [2M+Na]⁺), 332,2(100, [M+H]⁺).

5.1.14 2-Fenyl-4-[(1-adamantyl)methyl]chinolin (40)

Produkt **40** byl získán v podobě žlutého krystalického prášku přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém b) ve výtěžku 28 mg (22 %; metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6b**). T_T=164–168 °C. R_f (systém a) 0,36; EA vyp. složení C₂₆H₂₇N (353,50): C 88,34%, H 7,70%, N 3,96%, exp. složení C 88,21%, H 7,63%, N 3,81%. ¹H NMR (CDCl₃): 1,56–1,70(překrytí, 6CH₂(Ad)), 1,96(m, 3CH(Ad)), 2,97(s, AdCH₂), 7,47–7,58(překrytí m, 4H), 7,63(s, H-C(3)), 7,71(dd, J=7,7, H-C(7)), 8,12–8,23(překrytí m, 4H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 29,0(CH(Ad)); 35,1(C(Ad)); 37,0(CH₂(Ad)); 43,3(CH₂(Ad)); 46,4(AdCH₂); 121,8(CH); 125,1(CH); 125,8(CH); 126,7(C); 127,8(CH); 128,3(CH); 129,0(CH); 129,3(CH); 129,4(CH); 130,5(C); 139,2(C); 150,6(C); 156,4(C) ppm. IR (KBr): 3060(w), 2903(s), 2846(s), 1590(s), 1546(s), 1493(m), 1451(m), 1412(w), 1343(m), 1310(w), 1232(w), 1102(w), 1031(w), 887(w), 771(s), 768(s), 692(s), 586(w), 542(w) cm⁻¹. GC-MS (R_t=61,9 min): 353(11, M⁺), 136(11), 135(100), 107(7), 93(13), 79(15), 77(5), 67(6). ESI-MS: 729,4(5, [2M+Na]⁺), 376,3(6, [M+Na]⁺), 354,3(100, [M+H]⁺).

5.1.15 3,4-Dihydro-9-[(1-adamantyl)methyl]jakridin-1(2H)-on (41)

Produkt **41** byl získán přečištěním pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém a) v podobě žlutého krystalického prášku ve výtěžku 40 mg (31 %; metoda A; ze 100 mg výchozí látky **6b**). T_T=163–166 °C. R_f (systém a) 0,13; EA vyp. složení C₂₄H₂₇NO (345,48): C 83,44%, H 7,88%, N 4,05%, exp. složení C 83,68%, H 7,89%, N 3,96%. ¹H NMR (CDCl₃): 1,35–1,61(překrytí m, 6CH₂(Ad)); 1,85(m, 3CH(Ad)); 2,20(m, CO(CH₂)₂CH₂); 2,79(m, COCH₂CH₂CH₂); 3,08(d, J=13,0; 1H AdCH₂); 3,25(m, COCH₂(CH₂)₂); 4,41(d, J=13,0; 1H, AdCH₂); 7,49(dd, J=7,9; H-C(7)); 7,72(dd, J=7,6; H-C(6)); 8,00(d, J=8,1; H-C(8)), 8,22(d,

$J=8,4$; H-C(5)) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 21,3(CH_2); 29,1($\text{CH}(\text{Ad})$); 34,8(CH_2); 36,7($\text{C}(\text{Ad})$); 36,9($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 38,4(CH_2), 41,4(CH_2); 43,1($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 125,8(CH); 127,1(CH); 127,8(C); 128,8(C); 129,0(CH); 131,3(CH); 148,0(C); 149,7(C); 161,3(C); 202,0($\text{C}=\text{O}$) ppm. IR (KBr): 2904(s), 2847(m), 1704(s), 1650(m), 1579(m), 1497(m), 1455(w), 1371(m), 1308(w), 1220(s), 1161(s), 1125(s), 1085(w), 1029(s), 1007(s), 976(w), 817(m), 772(m), 682(s), 658(w), 570(s) cm^{-1} . DI-MS: 345(9, M^+), 136(11), 135(100), 107(7), 93(11), 79(12), 67(6), 57(5), 55(5), 41(5). ESI-MS: 713,3(5, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$), 368,2(4, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 346,2(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

41-*p*-TsOH: $T_{\text{T}} > 230$ °C. EA vyp. složení $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$ (517,68): C 71,92%, H 6,81%, N 2,71%, S 6,19%, exp. složení C 72,23%, H 6,72%, N 2,89%, S 5,83%. ^1H NMR: 1,35–1,65(m, 6 $\text{CH}_2(\text{Ad})$); 1,91(m, 3 $\text{CH}(\text{Ad})$); 2,30(m, $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$); 2,37(s, MePh); 2,87(m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,23(d, $J=12,0$; 1 H, AdCH_2); 3,78(m, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_2$); 4,67(d, $J=12,0$; 1H AdCH_2); 7,21(d, $J=7,8$; 2H nebo Ph); 7,82(dd, $J=7,6$; H-C(7)); 7,90(d, $J=7,8$; 2H nebo Ph); 8,04(dd, $J=7,7$; H-C(6)); 8,42(d, $J=8,3$; H-C(8)); 8,72(d, $J=8,6$; H-C(5)) ppm. ^{13}C NMR: 20,4(Me); 21,5(CH_2); 29,1($\text{CH}(\text{Ad})$); 29,7(CH_2); 36,5(CH_2); 38,5($\text{C}(\text{Ad})$); 39,9(CH_2); 40,6($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 43,3($\text{CH}_2(\text{Ad})$); 122,5(C); 126,3(CH); 127,5(CH); 127,7(CH); 129,0(CH); 129,1(CH); 129,2(C); 136,4(CH); 138,2(C); 140,3(C); 142,7(C); 159,3(C); 161,3(C); 202,0($\text{C}=\text{O}$) ppm.

5.1.16 8-(1-Adamantyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[6,7]cyklohepta[1.2-b]chinolin (42)

Sloučenina **42** byla získána pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém c) jako bezbarvý krystalický prášek ve výtěžku 26,8 mg (36 %; metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_{\text{T}}= 211$ – 217 °C. ^1H NMR (CDCl_3): 1,87–2,01(m, 8H); 2,24(m, 5H); 2,67(m, 8H); 7,25(m, 1H); 7,42(m, 3H); 7,57(m, 1H); 7,93(d, $J=6,9$ Hz, 1H); 8,14(d, $J=8,0$ Hz, 1H); 8,69(d, $J=8,6$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 30,0; 30,1; 31,7; 33,9; 37,4; 43,3; 43,7; 123,7; 127,3; 127,9; 129,2; 130,5; 131,4; 139,6 ppm. IR (KBr): 1626(w), 1556(m), 1489(s), 1441(m), 1378(s), 1330(s), 1305(m), 1277(w), 1215(w), 1135(m), 1103(m), 1037(w), 1006(w), 980(m), 965(w), 945(w), 805(w), 777(s), 763(s), 749(s), 718(m), 675(w), 662(w), 645(w), 625(m), 606(w), 574(w), 557(w), 487(m) cm^{-1} . GC-EI-MS (R_{t} 34,8 min): 41(6), 55(5), 67(8), 79(16), 93(17), 107(9), 135(100), 136(11), 244(6), 351(11), 378(17), 379(78), 380(24). ESI-MS: 781,4 $[\text{2M}+\text{Na}]$, 380,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 402,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5.1.17 10-(1-Adamantyl)-11H-indeno[1,2-b]chinolin (43)

Produkt **43** byl získán pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém c), jako světle žlutý krystalický prášek ve výtěžku 45,8 mg (66 %; metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T = 229\text{--}231\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,89–2,02(m, 6H); 2,27(m, 3H); 2,68(m, 6H); 4,51(s, 2H); 7,43–7,66(m, 4H); 8,23(d, $J=8,3\text{ Hz}$, 1H); 8,32(m, 1H); 8,81(d, $J=8,9\text{ Hz}$, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 29,6; 37,4; 39,0; 42,7; 43,3; 122,4; 124,0; 124,7; 126,4; 127,6; 127,9; 130,2; 131,3; 131,6; 145,4; 162,1 ppm. IR (KBr): 3075(w), 3034(w), 2998(w), 2976(w), 2947(w), 2907(s), 2851(s), 2360(w), 1615(w), 1582(s), 1561(m), 1503(m), 1469(w), 1455(w), 1399(s), 1367(s), 1340(s), 1312(w), 1258(w), 1148(w), 1108(w), 978(w), 962(w), 909(w), 772(s), 760(s), 728(s), 679(w), 639(w), 621(w), 572(w), 485(w), 463(w), 420(w) cm^{-1} . ESI-MS: 725,3[2M+Na], 352,3[M+H]⁺, 374,2[M+Na]⁺.

5.1.18 11-(1-Adamantyl)-6H-indeno[2,1-b]chinolin (44)

Produkt **44** byl získán pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém c) v podobě rezavě zbarveného krystalického prášku ve výtěžku 55,3 mg (80 %; metoda B) z 50 mg výchozí látky **6a**. $T_T = 216\text{--}222\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,84–1,97(m, 6H); 2,21(m, 3H); 2,56(m, 6H); 4,21(s, 2H); 7,31–7,43(m, 3H); 7,59(m, 2H); 8,07(m, 2H); 8,46(d, $J=8,6\text{ Hz}$, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 29,7; 37,3; 39,8; 41,8; 123,1; 125,4; 126,4; 126,7; 127,5; 127,8; 128,7; 129,5; 133,1; 141,9; 142,3; 166,1 ppm. IR (KBr): 3061(w), 3027(w), 2986(m), 2902(s), 2849(s), 1954(w), 1840(w), 1732(m), 1584(m), 1556(w), 1500(m), 1464(s), 1453(s), 1404(m), 1365(m), 1342(w), 1312(w), 1253(w), 1206(w), 1179(w), 1161(w), 1144(w), 1118(w), 1100(w), 1033(w), 978(w), 960(w), 937(w), 875(w), 787(m), 760(s), 736(s), 701(w), 681(w), 620(w), 560(m), 566(w), 481(w), 438(w) cm^{-1} . ESI-MS: 725,3[2M+Na], 352,3[M+H]⁺, 374,2[M+Na]⁺.

5.1.19 7-(1-Adamantyl)-6H-chromeno[4,3-b]chinolin (45)

Sloučenina **45** byla získána pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém c) jako světle žlutý krystalický prášek ve výtěžku 52,7 mg (73 %; Metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T = 230\text{--}236\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,84–2,06(m, 8H); 2,22(m, 3H); 2,52(m, 6H); 5,74(s, 2H); 7,01(d, $J=9,0\text{ Hz}$, 1H); 7,18(m, 1H); 7,37–7,39(m, 2H); 7,59(dd, $J=9,0\text{ Hz}$, 1H); 8,12(d, $J=9,0\text{ Hz}$, 1H); 8,45(d, $J=9,0\text{ Hz}$, 1H); 8,69(d, $J=9,0\text{ Hz}$, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 29,6; 37,0;

40,4; 43,5; 69,3; 116,5; 119,6; 122,4; 122,9; 124,1; 125,6; 126,7; 127,0; 127,3; 128,1; 128,5; 131,2; 131,4, 149,5; 157,5 ppm. IR (KBr): 1625(m), 1608(m), 1592(m), 1553(m), 1493(s), 1468(s), 1456(s), 1396(w), 1378(w), 1341(s), 1310(w), 1282(m), 1248(s), 1229(m), 1214(m), 1177(w), 1154(w), 1141(w), 1128(w), 1103(m), 1031(s), 1002(s), 948(w), 875(w), 848(m), 812(w), 794(w), 768(s), 751(s), 683(m), 664(w), 632(m), 619(w), 600(w), 576(w), 565(m), 532(w), 484(w), 454(w) cm^{-1} . ESI-MS: 757,3[2M+Na], 368,3[M+H]⁺, 390,2[M+Na]⁺.

5.1.20 12-(1-Adamantyl)-5,6-dihydrobenzo[a]jakridin (46)

Sloučenina **46** byla získána pomocí chromatografie (silikagel, systém c) jako rezavě-zbarvený krystalický prášek ve výtěžku 58,2 mg (81 %; Metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T = 257\text{--}259$ °C. ¹H NMR (CDCl₃): 1,74(m, 6H); 2,03(m, 3H); 2,18–2,37(m, 6H); 2,86–3,09(m, 3H); 3,24(m, 1H); 7,17–7,35(m, 4H); 7,44(dd, J=9,0 Hz, 1H); 7,57(dd, J=6,0 Hz, 1H); 8,00(d, J=9 Hz, 1H); 8,60(d, J=9,0 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 29,6; 34,0; 37,0; 42,8; 44,2; 123,3; 125,6; 126,7; 127,0; 127,5; 128,2; 128,4; 129,0; 129,1; 129,2; 130,5; 132,5; 137,9; 138,6; 161,8 ppm. IR (KBr): 1727(w), 1606(w), 1563(m), 1548(w), 1492(w), 1476(m), 1451(m), 1415(m), 1372(m), 1343(m), 1314(m), 1279(w), 1251(w), 1174(w), 1144(w), 1123(w), 1100(w), 1081(w), 1029(w), 986(w), 974(w), 950(w), 937(w), 925(w), 901(w), 862(w), 825(w), 793(w), 768(s), 758(s), 749(s), 714(w), 695(w), 673(w), 659(w), 643(w), 628(w), 618(m), 607(m), 583(w), 520(w), 493(m), 480(w), 464(w) cm^{-1} .

5.1.21 7-(1-Adamantyl)-6H-thiochromeno[4,3-b]chinolin (47)

Sloučenina **47** byla získána pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, systém c) jako bezbarvý krystalický prášek ve výtěžku 48,4 mg (64 %; Metoda B; z 50 mg výchozí látky **6a**). $T_T = 227\text{--}231$ °C. ¹H NMR (CDCl₃): 1,84–2,06(m, 6H); 2,22(m, 3H); 2,56(m, 6H); 4,45(s, 2H); 7,32–7,43(m, 4H); 7,37(dd, J=9,0 Hz, 1H); 8,12(d, J=9,0 Hz, 1H); 8,51(d, J=9,0 Hz, 1H); 8,64(d, J=9,0 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): 29,6; 33,5; 36,9; 40,3; 43,5; 119,6; 124,1; 126,7; 126,9; 127,2; 127,4; 127,5; 127,8; 128,5; 129,3; 129,4; 131,0; 137,2; 153,6 ppm. IR (KBr): 1734(w), 1623(m), 1588(w), 1570(w), 1553(w), 1539(m), 1473(m), 1453(m), 1439(s), 1382(s), 1357(w), 1345(m), 1329(w), 1308(w), 1277(w), 1242(w), 1175(m), 1156(w), 1138(w), 1121(w), 1102(m), 1071(w), 1037(m), 1010(w), 994(w), 965(w), 947(w), 915(w), 873(w), 834(w), 762(s), 736(s), 677(w), 658(w), 622(m), 603(w), 574(w), 501(w), 445(w) cm^{-1} . ESI-MS: 789,3[2M+Na], 384,2[M+H]⁺, 406,2[M+Na]⁺.

VÝSLEDKY A DISKUSE

6 VÝSLEDKY A DISKUSE

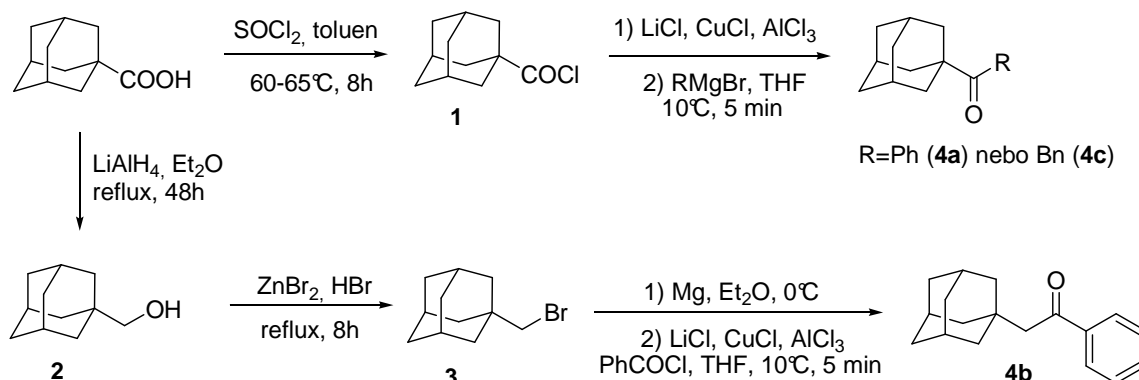
Z důvodu lepší orientace a přehlednosti v předloženém textu bude diskuse členěna do tří kapitol. V první části bude diskutována příprava výchozích látek a to jak prekurzorů pro Friedländerovy reakce, tak prekurzorů pro přípravu 3-substituovaných chinolin-2,4-dionů. Druhá část bude zaměřena na rozbor pokusů o přípravu 3-adamantylovaných chinolin-2,4-dionových derivátů a jejich transformace. Třetí část bude věnována přípravě 4-adamantylovaných chinolinů cyklizačními reakcemi.

6.1 Příprava výchozích látek

6.1.1 Syntéza 1-adamantylanilinů

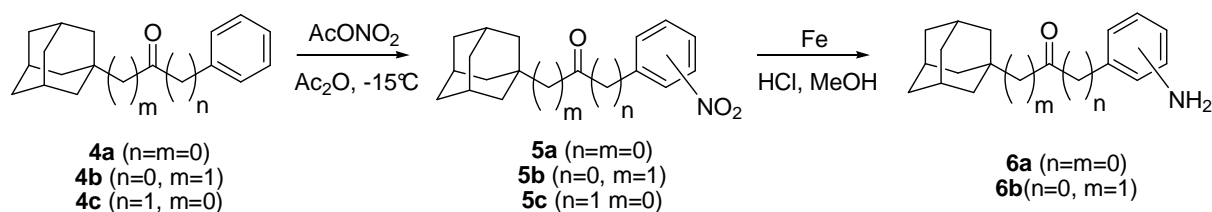
Jednou ze studovaných oblastí byla příprava chinolinových derivátů nesoucích adamantylový substituent v poloze 4. Jako výchozí látky byly použity komerčně dostupné α -methylenoxosloučeniny a 1-adamantyl 2-aminofenyl ketony. Příprava aminoketonů zahrnuje v prvním kroku syntézu ketonů **4a**, **4b** a **4c** (Schéma 44). Výchozí látkou pro tuto reakci je adamantan-1-karboxylová kyselina, která byla získána z komerčních zdrojů. V prvním kroku byla kyselina převedena reakcí s thionyl chloridem na adamantan-1-karbonyl chlorid (**1**). Konverze výchozí látky v tomto kroku je prakticky kvantitativní, ovšem izolace čistého acylchloridu je znesnadněna jeho vysokou rozpustností v toluenu, který se používá jako reakční prostředí. Obvyklé izolované výtěžky čistého acylchloridu (**1**) se pohybují okolo 50 %, přičemž matečný louh lze použít opět ke krystalizaci a získat tak další podíl požadované látky. V následné reakci s vhodným Grignardovým činidlem (PhMgBr nebo BnMgCl) poskytl požadovaný keton **4a** nebo **4c** ve výtěžku 71 % či 90 %. Za účelem přípravy ketonu **4b** byla výchozí adamantan-1-karboxylová kyselina zredukována pomocí Li[AlH₄] v diethyletheru na primární alkohol **2** ve výtěžku 80 %. Alkohol **2** byl převeden nukleofilní substitucí na bromderivát **3** a ten byl ponechán reagovat s elementárním hořčíkem v suchém diethyletheru za vzniku odpovídajícího Grignardova činidla. Keton **4b** byl pak připraven reakcí benzoylchloridu s 1-adamantylmethylmagnesiumbromidem a následným přečištěním surové směsi pomocí sloupcové chromatografie.

Schéma 44



Samotnou nitraci lze provést mnoha způsoby^{164,165}. Nicméně, při nitraci arylketonů je výběr vhodného nitračního systému limitován deaktivujícím vlivem oxo-skupiny konjugované s aromatickým kruhem. V silně kyselém prostředí za vyšší teploty pak byl v některých případech pozorován rozpad výchozího ketonu na kyselinu adamantan-1-karboxylovou a další nežádoucí vedlejší produkty. Námi požadované nitro-deriváty byly připraveny reakcí ketonů **4a**, **4b**, **4c** s mírným nitračním činidlem acetyl-nitrátem¹⁶⁶, které bylo připraveno *in situ* postupným přidáváním nitrační směsi ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) do acetanhydridu při -18°C ¹⁴⁹. Na rozdíl od klasických silně kyselých nitračních směsí vzniká při použití acetylnitrátu výrazně vyšší podíl požadovaného *ortho* isomeru. Například v případě ketonu **4a** je podíl *ortho* isomeru okolo 33 % i přesto, že acylová skupina bývá obvykle vnímána jako *meta*-dirigující. Tento jev je možno vysvětlit kombinací efektu stérického bránění objemného adamantanu konjugací oxo-skupiny s benzenovým kruhem a koordinací nitrosylového kationtu na kyslík oxo-skupiny, díky které je aktivní nitrační částice nejbližše právě *ortho* poloze¹⁵⁹. Regioisomery byly odděleny sloupcovou chromatografií. *Ortho* isomery **5a**, **5b**, **5c** byly použity jako výchozí látky pro následné redukční reakce.

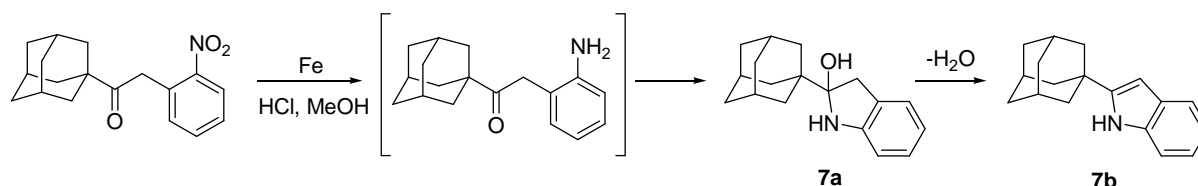
Schéma 45



Selektivní redukcí nitroskupiny ketonů **5a**, **5b** byly získány odpovídající aminoketony **6a**, **6b** (Schéma 45). K redukcí bylo využito komerční pentakarbonylované železo (elementární železo vzniklé rozkladem $\text{Fe}(\text{CO})_5$) v prostředí methanolické HCl. Pentakarbonylované železo, pravděpodobně díky velmi malé velikosti částic a vysoké čistotě, je mnohem účinnější než například železné piliny. Výtěžky redukcí se pohybovaly v rozmezí 73–96%. Aminy **6a**, **6b** jako volné báze jsou při pokojové teplotě poměrně nestabilní, lze je ovšem skladovat po dobu několika měsíců při teplotě $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Transformace na pevné a podstatně stabilnější hydrochloridy zavedením suchého plynného HCl do roztoku aminu v DEE nebyla úspěšná, vznikaly olejovité nahnědlé produkty.

Příprava látek **5a** a **5b** byla popsána již dříve, kdy postupem zahrnujícím *ortho*-metalaci z *tert*-butylfenylkarbamátu a následnou acylaci methyl-1-adamantyl karboxylátem¹⁶⁷ nebo pomocí fotochemické transformace *N*-fenyl-2-(1-adamantyl)acetamidu¹⁵¹. Nicméně námi zvolený postup poskytuje srovnatelné nebo v některých případech o něco lepší výtěžky. Rovněž reakční podmínky jsou výhodnější a provedení syntéz technicky jednodušší.

Pokus o přípravu aminoketonu **6c** redukcí příslušného nitro derivátu **5c** nebyl úspěšný a produktem reakce byla směs několika látek s převažujícím 2-(1-adamantyl)indolem, který byl ze směsi jako jediný izolován v dostatečně čisté formě a identifikován pomocí NMR. Vznik neočekávaného indolového derivátu se dá vysvětlit sledem reakcí znázorněným na Schématu 46. Reducí nitroketonu **5c** sice pravděpodobně vzniká požadovaný aminoketon **6c**, nicméně tento za podmínek reakce rychle podléhá intramolekulární nukleofilní adici dusíkového atomu aminoskupiny na sp^2 uhlík karbonylu. Vzniklý alkohol **7a** pak eliminuje molekulu vody za vzniku indolového derivátu **7b**.

Schéma 46

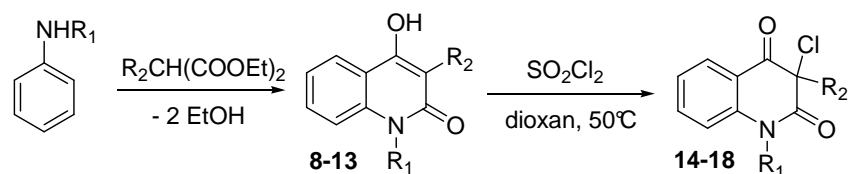
6.1.2 Příprava 3-chlorchinolin-2,4-dionů

Druhou uvažovanou oblastí výzkumu v rámci této disertační práce byl průzkum reaktivity a možnosti využít chinolin-2,4-diony substituované v poloze 3 1-adamantylaminoskupinou pro syntézu složitějších heterocyklických sloučenin. Jako výchozí látky pro přípravu těchto 3-alkylaminochinolin-2,4-dionů byly syntetizovány odpovídající 3-chlor deriváty a to postupem zobrazeným na **Schématu 47**. Patříčně substituovaný chinolinový skelet byl vybudován reakcí (alkyl)anilinu a diethyl-2-alkylmalonátu. Celkem bylo připraveno šest již známých a popsanych chinolinových derivátů (**8–13**).

Kondenzace byla prováděna na kovové lázni (Woodův kov) při teplotě od 140 do 260 °C. Reakční doba se pohybovala v závislosti na ukončení destilace ethanolu a to v rozmezí 2–6 h. Nečistoty byly odstraněny z reakční směsi extrakcí toluenem. Výsledný čistý produkt byl posléze vysrážen okyselením vodné fáze do mírně kyselé reakce. Čistý produkt byl promyt a vysušen nad vodní vývěvou. Výtěžky se pohybovaly od 62 % do 85 %. Takto získané 4-hydroxychinolin-2-ony **8–13** byly charakterizovány pomocí instrumentálních metod. V případě 1-butyl-3-methyl-4-hydroxychinolin-2-onu (**12**) se podařilo vypěstovat monokrystal vhodný pro RTG difrakční analýzu a potvrdit tak strukturu uvedené látky¹⁶³. ORTEP molekulární struktury a základní krystalografická data jsou uvedena v **Příloze 1**.

V dalším kroku byly 4-hydroxychinolin-2-ony chlorovány v poloze 3. 3-Chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony lze připravit hned několika metodami a to například chlorací 4-hydroxychinolin-2(1*H*)-onů nebo 2,4-dihydroxychinolinů. Jedná se o poměrně jednoduchý postup, při kterém je jako chlorační činidlo využíván sulfuryl chlorid. Reakce byly prováděny v dioxanu při teplotě 50 °C a výtěžky se pohybovaly v rozmezí 73–95 %. Za uvedených podmínek probíhá chlorace výhradně do polohy 3. Bylo připraveno pět chlorchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů **14–18**.

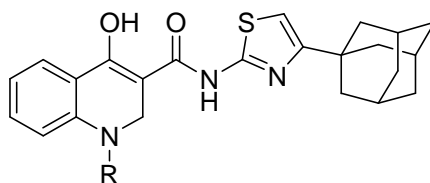
Schéma 47



látka	R ₁	R ₂	látka	R ₁	R ₂
8	H	CH ₂ CH ₃	14	H	CH ₂ CH ₃
9	Ph	CH ₂ CH ₃	15	Ph	CH ₂ CH ₃
10	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	16	H	(CH ₂) ₃ CH ₃
11	CH ₂ CH ₃	CH ₃	17	CH ₂ CH ₃	CH ₃
12	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	18	CH ₂ Ph	CH ₃
13	CH ₂ Ph	CH ₃			

6.2 Adamantylované deriváty chinolinu

Základní myšlenkou práce bylo propojit chemii derivátů adamantanu s chemií láek se základním chinolinovým skeletem. Jak již bylo řečeno v úvodu, chinolinový kruh je důležitou strukturní jednotkou nacházející se v řadě přírodních alkaloidů, terapeutik a syntetických analogů se zajímavou biologickou aktivitou. Druhý strukturní motiv, adamantanový skelet, je vysoce lipofilní povahy a umožňuje tak lepší prostupnost derivátů adamantanu přes buněčné membránové struktury. Navíc je adamantan schopen tvořit inkluzní komplexy s významnými hostitelskými molekulami na bázi β -cyklodextrinů či cucurbit[7]urilu, čímž se může zvýšit rozpustnost těchto nově syntetizovaných látek v polárních rozpouštědlech. Látky jako například *N*-[(4-adamantan-1-yl)thiazol-2-yl]-4-hydroxy-2-oxochinolin-3-karboxamid¹⁶⁸ **Obrázek 25**, který má značný potenciál v léčbě tuberkulózy, nebo *N*-(adamantan-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxamid¹⁶⁹ mohou vystupovat jako ligandy pro CB₂-selektivní cannabinoidní receptory a mají tak mnohočetné využití jako nekompetitivní metabotropní antagonisté glutamátových receptorů^{170–172}. Mezi dalšími příklady kombinace obou zmíněných strukturních motivů, tedy amananu a chinolinu, můžeme uvést 4-(adamantan-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)chinolin, který byl studován jako 5-HT₃ receptorový ligand s potenciálními terapeutickými vlastnostmi, působící proti onemocněním související s poruchou centrálního nervového systému (CNS)¹⁷³. V neposlední řadě deriváty 4-(adamantan-1-yl)chinolin-2-karboxylové kyseliny byly studovány pro možnou antimikrobiální aktivitu¹⁷⁴ a využití při léčbě malárie¹⁷⁵.



R=H, Me, Et, CH₂CH=CH₂, C₃H₇, C₄H₉, *i*-C₄H₉, C₅H₁₁, *i*-C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁

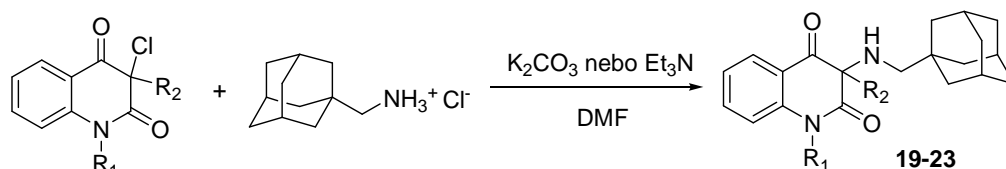
Obrázek 25. Struktura *N*-[(4-adamantan-1-yl)thiazol-2-yl]-4-hydroxy-2-oxochinolin-3-karboxamidů

V rámci této práce byly využity dva základní přístupy pro přípravu látek na bázi chinolinu nesoucích 1-adamantylový substituent. Chinolin-2,4-diony byly modifikovány adamantylem za využití substituce chlorového atomu v poloze 3 vhodným aminem. V této souvislosti byla následně prověřena možnost využít 3-(1-adamantyl)aminochinolin-2,4-diony pro přípravu dalších složitějších heterocyklických látek. Druhá část práce je pak věnována přípravě derivátů chinolinu s adamantylovým substituentem vázaným výhradně prostřednictvím C—C vazeb v poloze 4. Obě tyto kapitoly, nazvané podle struktury základního heterocyklu "Chinolin-2,4-diony..." a "Chinoliny...", jsou v následujícím textu diskutovány odděleně.

6.2.1 Chinolin-2,4-diony s adamantylaminoskupinou v poloze 3

Zavedení adamantylového substituentu v podobě vhodného aminu do polohy 3 chinolin-2,4-dionového skeletu bylo studováno na Ústavu chemie FT UTB již delší dobu a ne všechny experimenty, které byly v této oblasti uskutečněny prováděla autorka této práce. V rámci této práce byly syntetizovány některé doplňující výchozí 3-chlorchinolin-2,4-diony, jejichž příprava je popsána v experimentální části. Tyto a některé jiné, jenž byly připraveny ostatními členy skupiny, byly použity pro substituční reakce s aminy. Již dříve bylo zjištěno (N. Mahmoodi, R. Vícha: nepublikované výsledky), že zavedení 1-adamantylaminového substituentu do polohy 3 je možné pouze v případě, kdy je alkylový substituent v poloze 3 methyl. Větší substituenty stericky brání přístupu objemného adamantylaminu a z reakčních směsí byl zpravidla izolován výchozí 3-chlorchinolin-2,4-dion. Ani v případě 3-methyl derivátů výtěžky zpravidla nepřesahovaly 30 %. V jednom případě se však podařilo prokázat strukturu požadovaného 1-fenyl-3-methyl-3-(1-adamantylamino)chinolin-2,4-dionu pomocí difrakce Röntgenova záření na monokrystalu¹⁷⁶. Vzhledem k uvedeným skutečnostem, byla v této práci věnována pozornost 1-adamantylmethylaminu, kde může být sterické bránění

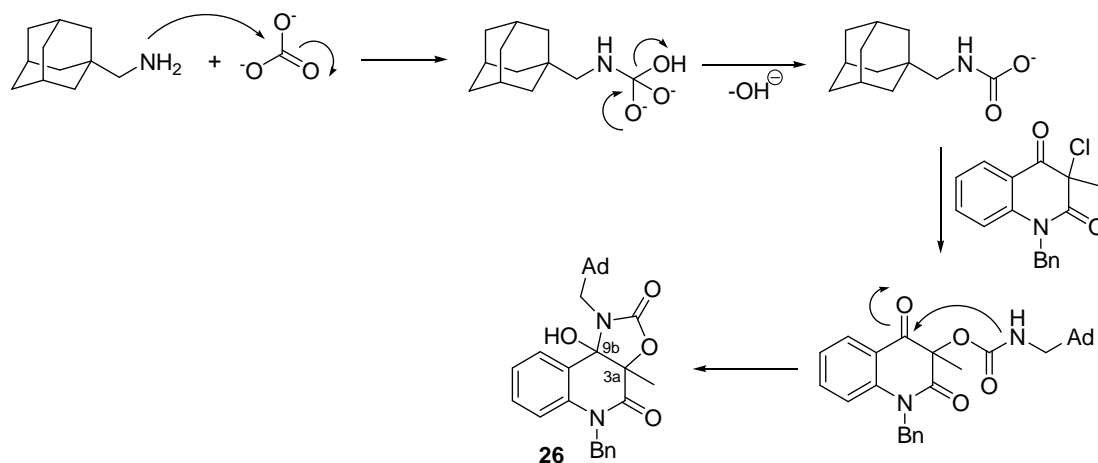
objemného adamantanu poněkud oslabeno oddálením od NH_2 skupiny prostřednictvím methylenového můstku. Tento předpoklad se však nenaplnil a jak je patrné ze **Schématu 48** podařilo se reakcí příslušných 3-chlorchinolin-2,4-dionů s nadbytkem 1-adamantylmethylaminu v DMF připravit pouze odpovídající amino deriváty **19–20**, které mají v poloze 3 opět pouze methylovou skupinu.

Schéma 48

látka	R ₁	R ₂	výtěžek
19	H	CH ₃	29 %
20	Ph	CH ₃	23 %
21	H	CH ₂ Ph	0 %
22	Ph	CH ₂ Ph	0 %
23	CH ₂ Ph	CH ₃	0 %

1-Adamantylmethylamin byl v případě látek **19–23** připravován *in situ* reakcí odpovídajícího hydrochloridu s bazí uhličitánem draselným případně s triethylaminem v prostředí DMF. Následná aminace probíhala při pokojové teplotě a látky **19–20** byly izolovány ve výtěžcích v rozmezí 23–29 %. Naproti tomu příprava látek **21–23** nebyla úspěšná. V obou případech došlo sice ke spotřebování výchozích látek, nicméně vznikaly velmi komplikované směsi z nichž nebylo možné ani opakovanou separací na koloně izolovat požadované aminoderiváty. Žádný výrazný vliv na podobu surového produktu neměla náhrada DMF za DMSO. V případě výchozí látky **18** se však podařilo izolovat bezbarvé jehličkovité krystaly neznámé látky v množství, které umožnilo úplnou identifikaci jako dihydrooxazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionu **26** (viz **Obrázek 26**). Neočekávaný dihydrooxazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dion **26** vzniká pravděpodobně díky tomu, že výchozí amin reaguje nejprve s uhličitánovým aniontem za vzniku soli kyseliny *N*-(1-adamantylmethyl)karbamové, který v dalším kroku vystupuje jako *O*-nukleofil a napadá polohu 3 v 3-chlorchinolin-2,4-dionu za odstoupení chloridového aniontu a za vzniku příslušného karbamátu. Volný elektronový pár na dusíku karbamátové skupiny pak nukleofilně napadá karbonylový uhlík v poloze 4 chinolinového skeletu za uzavření nového pětičlenného kruhu. Výsledná látka **26** pak vzniká jako směs enantiomerů, přestože struktura obsahuje dvě stereogenní centra. Konfigurace na prvním stereogenním

centru, tedy na uhlíku C3 chinolinového skeletu intermediárního karbamátu určuje facialitu cyklizačního kroku, tím tedy absolutní konfiguraci na nově znikajícím stereocentru (C4 původního chinolindionu či C9b produktu **26**) a proto vznikají pouze stereoizomery (3a*S*, 9b*R*) a (3a*R*, 9b*S*). Obdobné oxazolochinoliny byly popsány pouze v jedné publikaci dostupné v databázi CAPLUS, kde vznikaly zpravidla jako vedlejší, v některých případech i jako hlavní, produkty reakce příslušných 3-hydroxychinolin-2,4-dionů s alkylyzokyanáty vedle necyklických karbamátů¹⁷⁷.

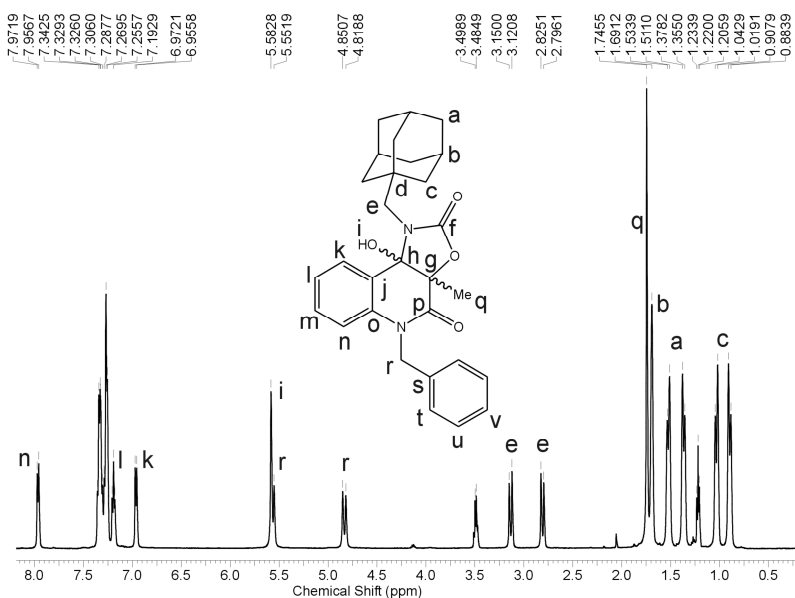
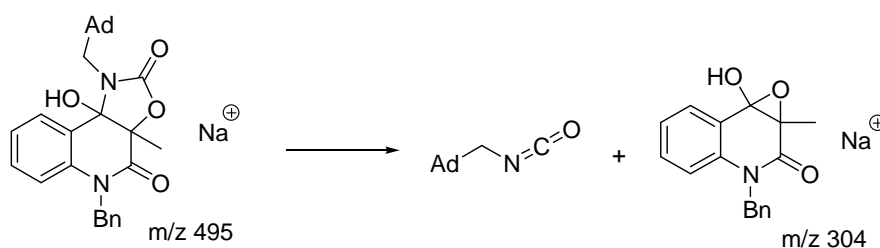


Obrázek 26. Návrh mechanismu vzniku látky **26**

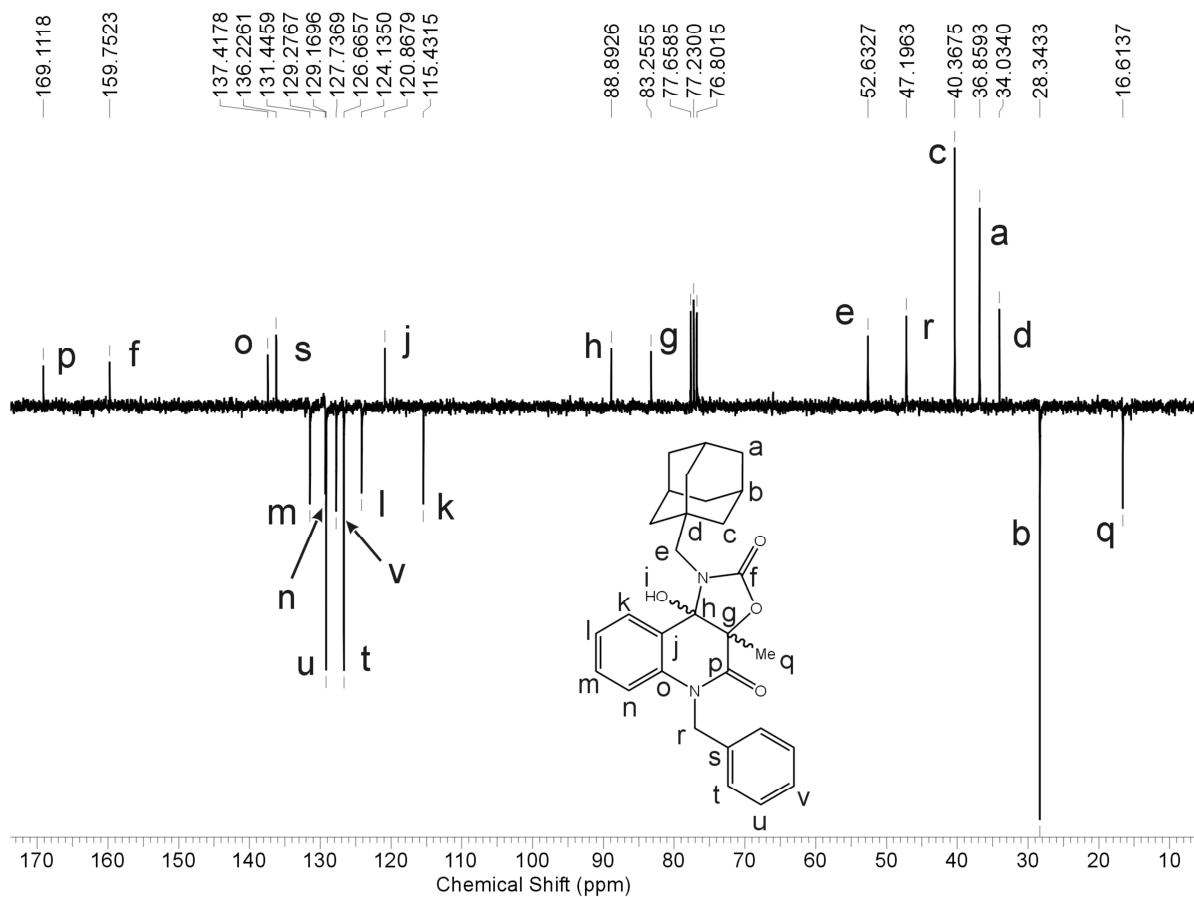
Navrhovanou strukturu (viz **Obrázek 26**) podporuje jak protonové tak uhlíkové NMR spektrum, viz **Obrázek 27, 28**. Přiřazení signálů bylo provedeno na základě rozboru 2D NMR spekter HMBC, HSQC a COSY. Z vodíkového spektra je patrná přítomnost dvou odlišných izolovaných methylenových můstků s diastereotopními vodíky ($^2J_{HH} \sim 15$ Hz). Vzhledem k poloze jednoho páru signálů okolo 5 ppm a druhého okolo 3 ppm je možné soudit na substituci arylem v prvním, a alkylem ve druhém případě. Za povšimnutí stojí neobvyklá podoba signálů vodíků adamantanového skeletu. 1-Adamantylový zbytek poskytuje obvykle čtyři signály. Vodíky v poloze a (viz přiřazení signálů na **Obrázku 27**) jsou díky rigidní uhlíkaté kleci neekvivalentní a obvykle poskytují dva dobře separované "dublety". Naproti tomu vodíky v poloze c jsou díky rotaci adamantanového skeletu ekvivalentní a poskytují jeden signál. V tomto případě svědčí pozorovaný AB systém na uhlíku c o přítomnosti stereogenního centra v molekule kombinované s rigidní konstitucí molekuly nutící adamantanový substituent setrvávat v jeho blízkosti (tato hypotéza je v souladu se strukturou posléze navrženou na základě RTG difrakční analýzy). V uhlíkovém spektru (**Obrázek 28**) stojí za zmínku, kromě signálů benzylové a adamantylmethylové skupiny, dva signály

kvarterních uhlíků s chemickým posunem okolo 160 a 170 ppm, které mohou příslušet dvěma karbonylům amidu nebo esteru. Dále pak je důležitý výskyt signálů kvarterních uhlíků v rozmezí 80–90 ppm, což mohou být signály uhlíků vázaných σ -vazbou na atomy kyslíku nebo dusíku. Všechny pozorované korelace ve 2D spektrech vyhovují navržené struktuře a uvedenému přiřazení signálů. Tato látka byla dále zkoumána pomocí ESI-MS. Ve spektru prvního řádu je základním píkem signál m/z 495, který může příslušet sodnému aduktu látky s navrhovanou strukturou. Izolace tohoto iontu a jeho fragmentace za použití techniky CID (collision-induced dissociation) vedla k jedinému rozpadovému produktu o m/z 304. Tento signál může příslušet sodnému aduktu fragmentu vzniklému odtržením 1-adamantylmethylizokyanátu, jak je vyobrazeno na **Schématu 49**. Díky úspěšnému pokusu o vypěstování monokrystalu pomalým odpařováním chloroformu z roztoku se nám podařilo přinést definitivní důkaz a potvrdit tak navrženou strukturu látky **26** (viz **Obrázek 29**).

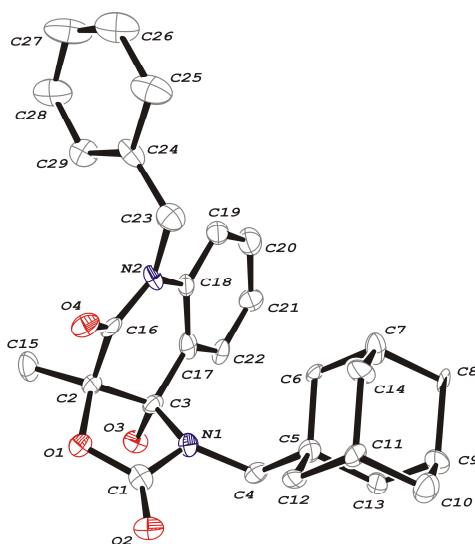
Schéma 49: Navržený způsob fragmentace látky **26** za podmínek CID-ESI-MS



Obrázek 27. ^1H NMR spektrum látky **26**



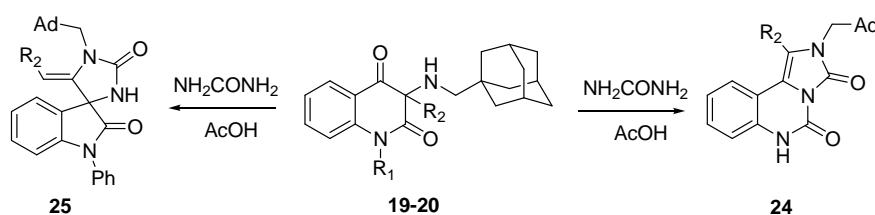
Obrázek 28. ^{13}C NMR spektrum látky **26**



Obrázek 29. ORTEP RTG difrakční analýzy látky **26**, vodíkové atomy nejsou zobrazeny z důvodu větší přehlednosti.

3-(1-Adamantylmethylamino)chinolin-2,4-diony, které se podařilo připravit výše uvedeným postupem byly využity pro průzkum možností využít je pro přípravu složitějších hetrocyklických sloučenin **19** a **20** (Schéma 48). Reakcí 3-amino-1*H*, 3*H*-chinolin-2,4-dionů s močovinou v prostředí kyseliny octové mohou být připraveny různé produkty v závislosti na reakčních podmínkách a na charakteru substituce ve výchozích sloučeninách^{161,162}. Za mírných reakčních podmínek, bychom měli být schopni připravit spiro imidazolidinon-isatiny a imidazo[4,5-*c*]chinolin-2,4-diony^{178,179}. Naší snahou bylo připravit navrhované struktury **24** a **25**, ovšem i po několikaterém pokusu o přípravu jsme nebyli úspěšní (Schéma 50). Výsledkem reakcí byly olejovité surové produkty, které se velice obtížně zpracovávaly a dělily na koloně. V obou výše uvedených případech se nám nepodařilo ze směsí izolovat žádné látky v čistotě a množství dostatečném pro identifikaci. Z důvodu obtížné dostupnosti širšího spektra 3-aminochinolin-2,4-dionů a zejména z důvodu velmi komplikovaných a v podstatě neanalyzovatelných směsných produktů v následných reakcích s močovinou, jsme tuto oblast postupně opustili a věnovali se pokusům o zavedení adamantanového substituentu do polohy 4 na chinolinovém skeletu.

Schéma 50



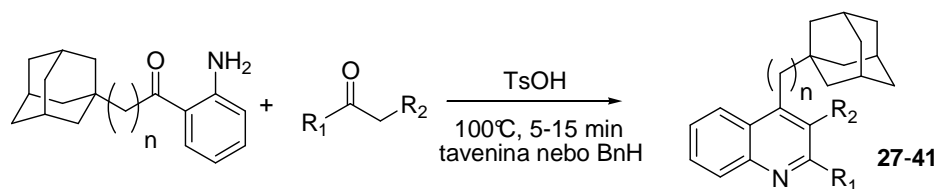
látka	R ₁	R ₂
19	H	CH ₃
20	Ph	CH ₃
24	-	H
25	-	H

6.2.2 Chinoliny s adamantylovým substituentem v poloze 4

Hlavní důvody proč jsme se rozhodli prozkoumat možnosti přípravy 4-adamantylovaných chinolinů byly dva. Látky nesoucí v poloze 4 na chinolinovém skeletu 1-adamantyl byly zkoumány skupinou Nayaara¹⁸⁰, a bylo prokázáno, že tyto sloučeniny mají silné tuberkulostatické účinky. Autoři využili syntetický postup, kdy zaváděli adamantanový

substituent na již existující chinolinový skelet za poněkud obskurních reakčních podmínek. Jimi popsaná metoda zřejmě neumožňuje zavedení jiného než 1-adamantylového substituentu, kdežto námi zvolený postup, detailně popsany níže, umožňuje připravit například 4-(1-adamantylmethyl)chinoliny. Struktura adamantanového substituentu je principiálně limitována pouze dostupností výchozích aminoketonů. Druhým impulzem pak byla zvládnutá metoda přípravy potřebných 1-adamantyl(2-aminofenyl)ketonů, pro které jsme v danou dobu neměli žádné jiné využití. Reakční schéma cyklizačního kroku je uvedeno na **Schématu 51** seznam přípraveých chinolinů spolu s detaily reakčních podmínek pak v **Tabulce 1**. Reakce byly prováděny nejprve bez rozpouštědla, pouze v přítomnosti ekvimolárního množství kyseliny *p*-toluensulfonové¹⁸¹. Směs byla zahřívána na 100 °C, přičemž zpočátku byla konzistence směsi vždy kapalná. Nicméně záhy v průběhu reakce došlo vždy k zatuhnutí

Schéma 51



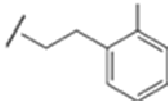
reakční směsi a to pravděpodobně z důvodu tvorby sulfonátových solí vznikajících chinolinů anebo výchozích 2-aminofenylketonů. Zatuhnutí směsi mělo vliv na celkové výtěžky požadovaných produktů. V některých případech při zpracovávání nedoreagované směsi byl získán produkt v podobě soli kyseliny *p*-toluensulfonové, jak se nám podařilo prokázat v případě látky **41-p-TsOH** RTG difrakční analýzou připraveného monokrystalu (**Obrázek 33**). Průběh reakcí byl sledován pomocí GC-MS nebo TLC, v žádném ze studovaných případů se neobjevila žádná významná množství vedlejších produktů. Nezreagované výchozí 2-aminofenylketony bylo možné ze surového produktu odstranit pomocí sloupcové chromatografie. Ve snaze zlepšit neuspokojivé výtěžky, jichž bylo v některých případech dosaženo z důvodu výše zmíněného předčasného zatuhnutí směsi, rozhodli jsme se pro mírnou modifikaci reakčních podmínek. K reakční směsi jsme od počátku přidali malé množství toluenu a reakci prováděli opět při 100 °C. Reakční směs zůstala za těchto podmínek kapalná, ovšem reakční časy byly v některých případech znatelně delší. Nicméně výtěžky požadovaných chinolinů se zvýšily a to ve všech zkoumaných případech uvedených v **Tabulce 1**.

Nižší výtěžky u produktu **30**, **37** a u produktu **40** (**Tabulka 1**) můžou být způsobeny objemností substituentu na C(2), C(3) a C(4). V případech kdy $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Ph}$ a

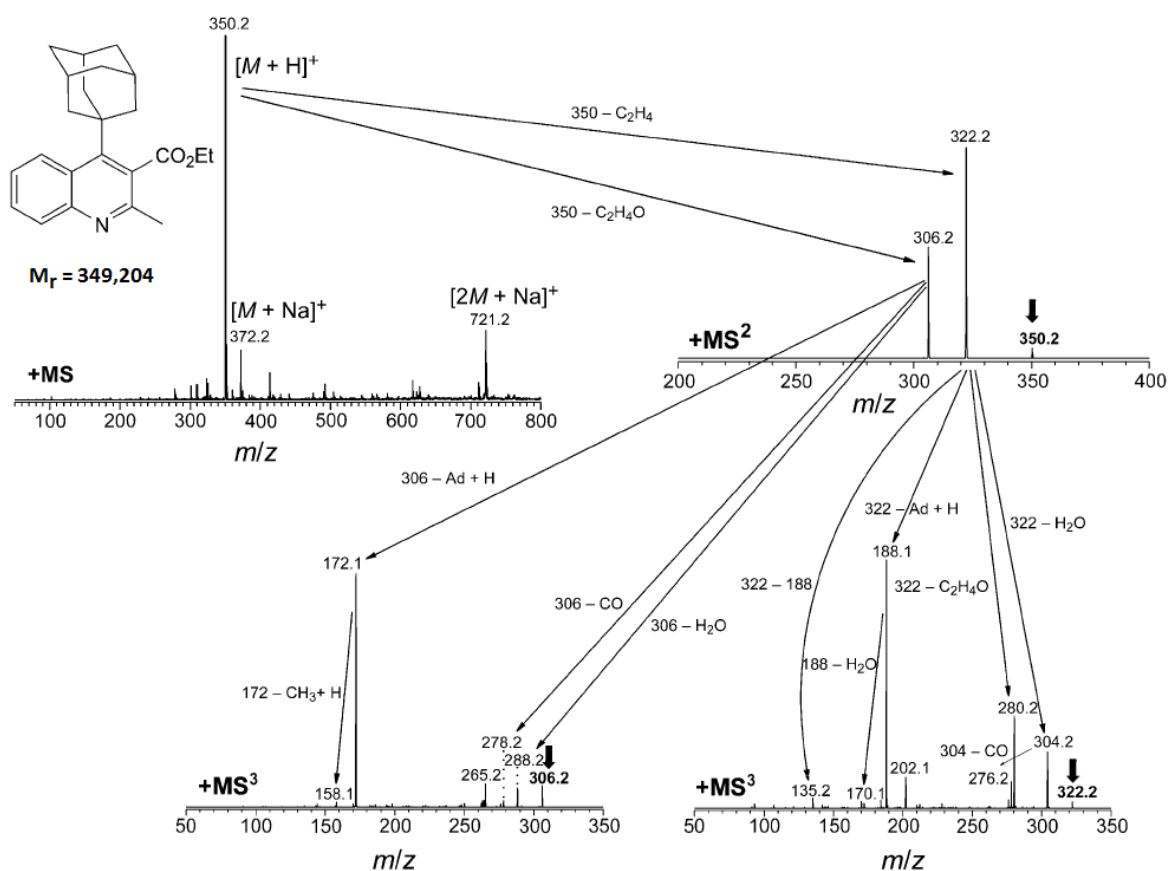
$R^2=Bz$, $R^1=Ad$ a $R^2=H$; nebo $R^1=Ad$ a $R^2=Me$ se reakce nezdařily vůbec a z reakčních směsí byly vždy izolovány jen výchozí látky. Objemnost těchto substituentů je nejvíce omezující parametrem při námi použité syntéze 4-adamantylovaných chinolinových derivátů.

Pokusili jsme se prověřit, zdali je námi použitý postup hodný i pro přípravu benzo[*b*]azepinů. Bohužel, pokus o syntézu heterocyklu se sedmičlenným kruhem ztroskotal hned v počátku, neboť se nám nepodařilo připravit potřebný aminoketon **6c**, jak je popsáno v kapitole věnované syntéze výchozích látek. Pokusili jsme se provést cyklizační krok přímo z odpovídajícího nitroderivátu, kdy jsme zvolili vhodné redukční prostředí¹⁸² v naději, že vzniklý aminoketon spíše než autokondenzací podlehne intermolekulární reakci s předloženým acetylacetonem za vzniku sedmičlenného kruhu. I v tomto případě však byl jediným potvrzeným produktem (podle GC-MS) reakce derivát indolu.

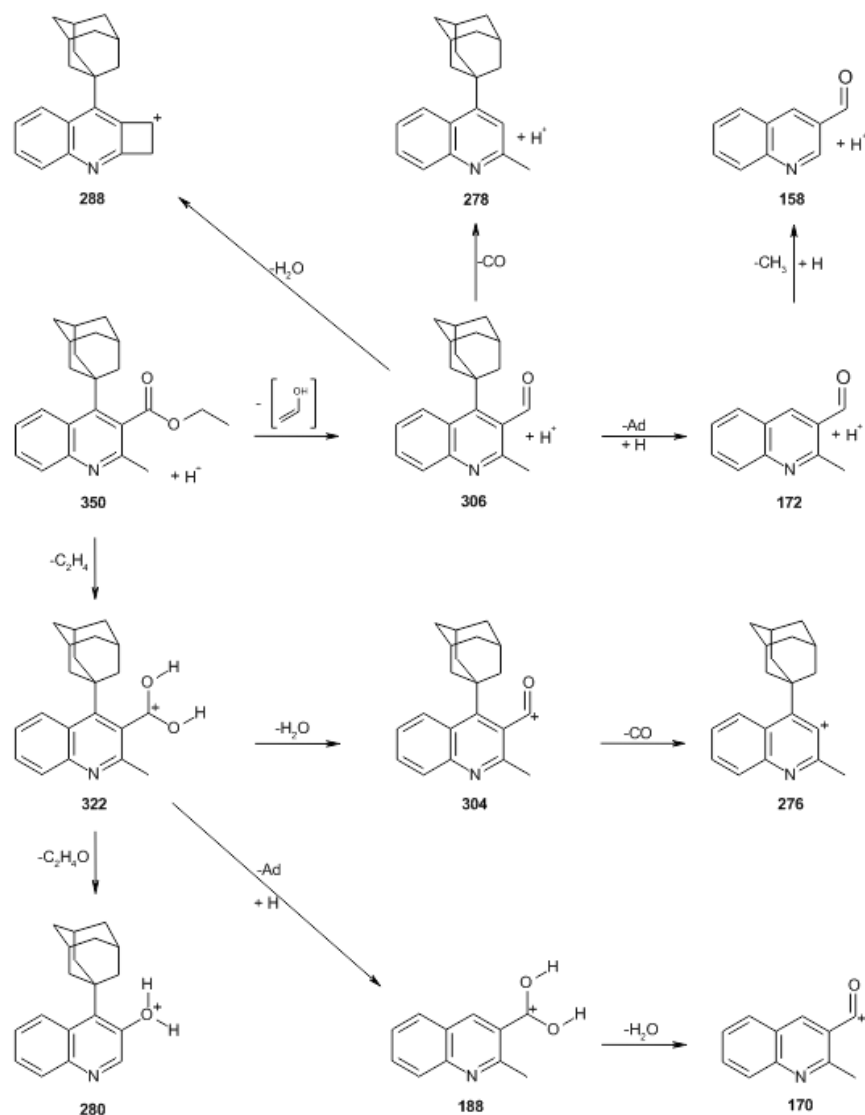
Tabulka 1: Chinoliny s adamantylovým substituentem v poloze 4

Látka	Amin	Keton	Substituenty			Čas		Výtěžek	
			R_3	R_2	R_1	[min]	[h]	bez rozpouštědla	v toulenu
27	6a	MeC(O)CH ₂ C(O)Me	Ad	Ac	Me	10	-	95	-
28	6a	MeC(O)CH ₂ CO ₂ Et	Ad	CO ₂ Et	Me	15	-	50	-
29	6a	MeC(O)CO ₂ Et	Ad	H	CO ₂ Et	5	5	33	68
30	6a	PhC(O)CH ₂ C(O)Me	Ad	Ac	Ph	10	12	6	34
31	6a	Acetofenon	Ad	H	Ph	15	8	44	96
32	6a	4-F-C ₆ H ₄ C(O)Me	Ad	H	4-F-C ₆ H ₄	15	-	32	-
33	6a	Cyklopentanon	Ad	-C(CH ₂) ₃ -		5	-	63	-
34	6a	Cyklohexanon	Ad	-C(CH ₂) ₄ -		15	-	62	-
35	6a	Cykloheptanon	Ad	-C(CH ₂) ₅ -		5	-	52	-
36	6a	Cyklooktanon	Ad	-C(CH ₂) ₆ -		5	8	44	95
37	6a	Cyklododekanon	Ad	-C(CH ₂) ₁₀ -		10	8	19	92
38	6a	3,4-Dihydronaftalen-1(2 <i>H</i>)-on	Ad			5	8	39	96
39	6a	Cyklohexan-1,3-dion	Ad	-C(O)(CH ₂) ₃ -		15	-	84	-
40	6b	Acetofenon	AdCH ₂	H	Ph	10	-	22	-
41	6b	Cyklohexan-1,3-dion	AdCH ₂	-C(O)(CH ₂) ₃ -		5	-	31	-

Struktura všech nově připravených chinolinů byla kromě NMR ověřena rovněž pomocí ESI-MS. Ve spektru prvního řádu byly obvykle pozorovány dva signály o m/z hodnotách odpovídajících protonovanému molekulárnímu iontu $[M+H]^+$ a sodnému aduktu pocházejícího z dimeru studované látky $[2M+Na]^+$. Signál $[M+H]^+$ představuje dominantní signál ve všech spektrech prvního řádu MS. U některých sloučenin byl pozorován v pozitivním modu navíc i signál příslušející sodnému aduktu $[M+Na]^+$. Příklad rozboru fragmentace na základě tandemových MS spekter sloučeniny **28** je znázorněn na **Obrázku 30**. Jak vyplývá z uvedeného spektra druhého řádu MS^2 cílového iontu $[M+H]^+$ (m/z 350) dochází zřejmě k odštěpení neutrálního ethylenu nebo C_2H_4 , což se projevilo signály při m/z 322 a 306 a to v uvedeném pořadí. Další fragmentace (MS^3) těchto dvou iontů vykazuje podobné rozpadové dráhy zahrnující dehydrataci, dekarboxylaci či odštěpení neutrálního adamantanu. Pro srovnání, v případě analýzy stejné látky **28** metodou EI-MS, byl pozorován základní pík při m/z 304 a pouze jeden fragment odpovídající ztrátě C_2H_5O . Příklady fragmentačních cest jsou znázorněny na **Obrázku 31**.



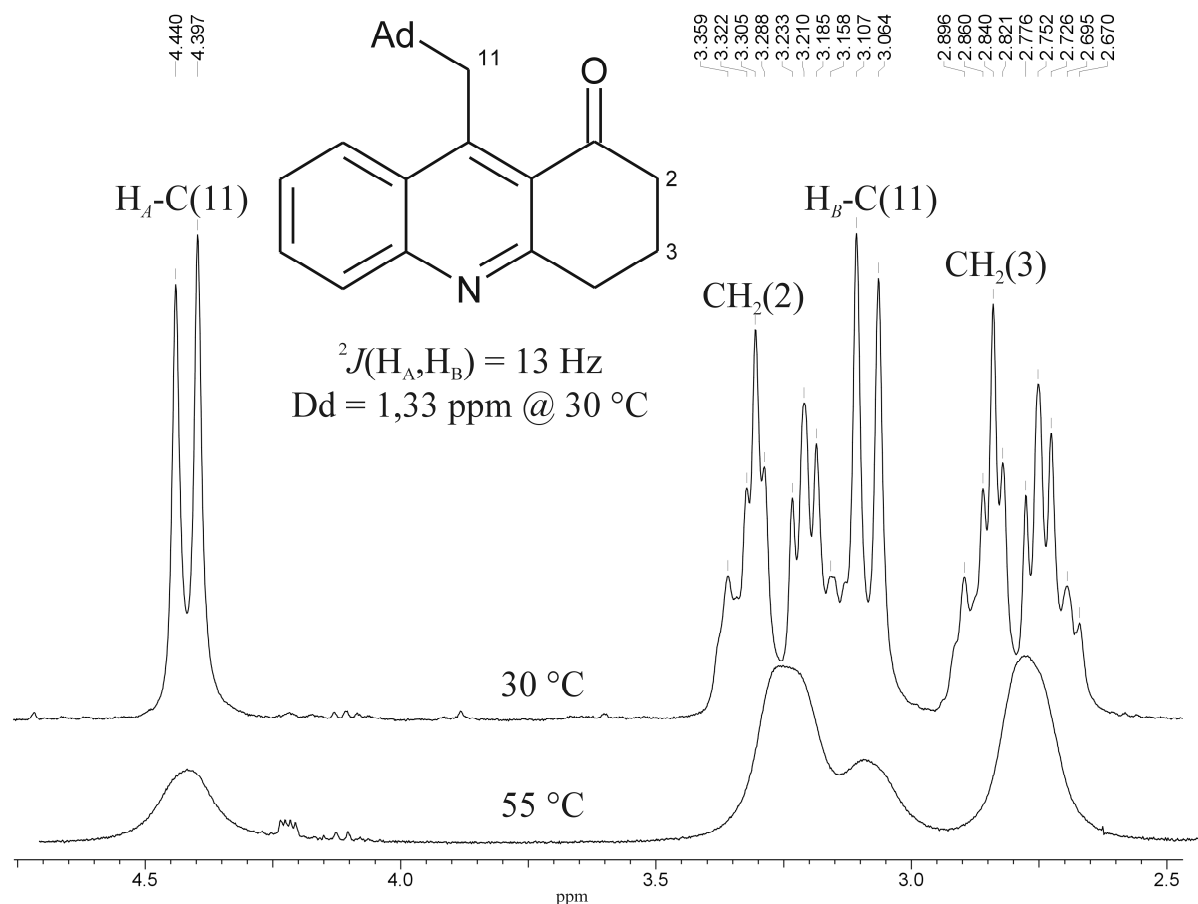
Obrázek 30: Příklad rozboru fragmentace na základě tandemových MS spekter sloučeniny **28**



Obrázek 31: Rozbor fragmentace na základě tandemových MS spekter sloučeniny **28**. Čísla pod strukturami vyjadřují příslušnou hodnotu m/z

V několika případech se podařilo vypěstovat monokrystaly vhodné pro difrakční analýzu pomocí Röntgenova záření a potvrdit tak struktury připravených látek. Sloučenina **41** byla získána krystalizací z roztoku surového produktu v CHCl_3 jako 4-methylbensulfonát (**41-p-TsOH**). Torzní úhel $\text{C}(8)\text{—C}(7)\text{—C}(14)\text{—C}(15)$ (číslování atomů viz **Obrázek 32**), popisující uspořádání Ad substituentu na chinolinovém kruhu činí $85,83(16)^\circ$. Tato konformace je chirální a stavební jednotka obsahuje oba atropoisomery uspořádané kolem krystalografického středu symetrie. Cyklohexenonový kruh vykazuje uspořádání atomů $\text{C}(8)\text{—C}(10)$, $\text{C}(12)$ a $\text{C}(13)$ s maximální odchylkou od roviny $0,0427(11)$ Å pro $\text{C}(13)$. Krystalová struktura je stabilizována pomocí vodíkových vazeb mezi sulfonátovými anionty a

chinolinovými jednotkami N(1)—H(1A)···O(2) s D···A s vzdáleností 2,7758(14)Å a C—H···A úhelem o velikosti 168,5°. Dále byl krystal stabilizován pomocí slabých $\pi\cdots\pi$ interakcí. Vzdálenost C(6) od roviny chinolinového kruhu v pozici $-x+1, -y+1, -z+1$ a $-x+2, -y+1, -z+1$ jsou 3,4887(16) a 4,0949(19) Å. Z ^1H NMR spektra látky **41** v CDCl_3 vyplývá, že i v roztoku zaujímá tato látka převážně obdobnou chirální konformaci. Pravděpodobně v důsledku bráněné rotace adamantylmethylového substituentu kolem vazby C(7)—C(14) (číslování podle RTG analýzy) dochází k rozštěpení ^1H signálu CH_2 skupiny spojující Ad skelet s chinolinovým kruhem na dva dublety spinového systému AB. Pozorovaná separace signálů při 30 °C činila $\Delta\delta=1,33$ ppm. Tento velký rozdíl v chemických posunech je patrně zapříčiněn anizotropií prostorově blízké C=O skupiny. Obdobná separace byla pozorována i při teplotě 55 °C ($\Delta\delta=1,32$ ppm), což svědčí o neschopnosti Ad skupiny překonat bariéru rotačního pohybu ani při této vyšší teplotě, viz **Obrázek 32**.



Obrázek 32. Část ^1H NMR spektra látky **41** v CDCl_3 při teplotách 30°C a 55°C.

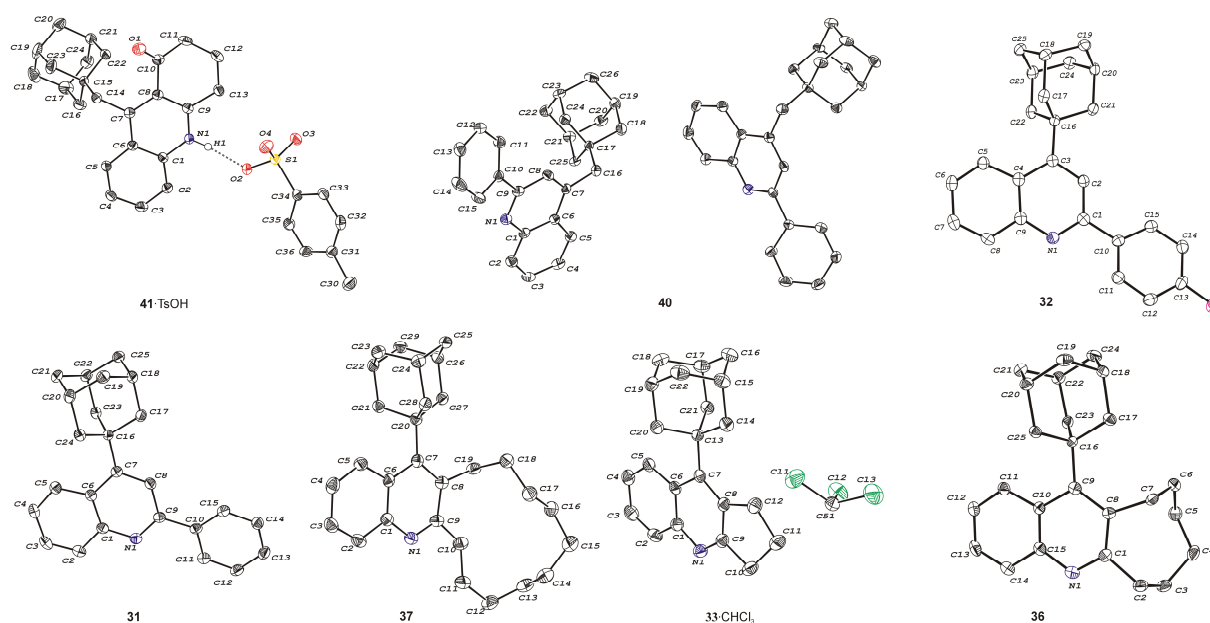
Asymetrická jednotka v krystalu látky **40** obsahuje dvě krystalograficky nezávislé struktury. Vztah mezi nimi může být vyjádřen jako konformační enantiomery. Nicméně v ^1H NMR spektru měřeném v CDCl_3 při pokojové teplotě nebyly pozorovány žádné signály diastereotopického AB spinového systému $\text{CH}_2(16)$. Tato skutečnost svědčí o nízké bariéře rotačního pohybu AdCH_2 skupiny v roztoku. Torzní úhly $\text{N}(1)\text{--C}(9)\text{--C}(10)\text{--C}(15)$ a $\text{C}(8)\text{--C}(7)\text{--C}(16)\text{--C}(17)$ popisující vzájemnou orientaci benzenu, chinolinu a adamantanu jsou v prvním konformeru $26,8(2)^\circ$ a $-87,9(2)^\circ$. Hodnoty odpovídajících úhlů u druhého konformeru pak jsou $-29,1(2)$ a $91,57(19)^\circ$. Krystalová struktura je stabilizována slabými intramolekulárními Van der Waalsovými interakcemi. Vzdálenost $\text{H}(14)$ od ideální roviny chinolinového kruhu v poloze $-x+1, y+0,5, -z+0,5$ je $2,55\text{Å}$.

Monokrystal látky **33** byl vypěstován pomalým opařováním rozpouštědla z chloroformového roztoku. Asymetrická jednotka obsahuje kromě molekuly látky **33** navíc jednu molekulu rozpouštědla. Molekuly rozpouštědla jsou stabilizovány v krystalické struktuře slabými $\text{C--H}\cdots\text{N}$ interakcemi. Vzdálenost mezi $\text{H}(51\text{A})$ a $\text{N}(1)$ v pozici $-x+1, -y+1, -z$ je $2,22\text{Å}$. Torzní uhel $\text{C}(6)\text{--C}(7)\text{--C}(13)\text{--C}(14)$ popisující orientaci adamantanu vůči chinolinovému kruhu má hodnotu $179,49(15)^\circ$.

Chinolinový skelet v krystalové struktuře látky **31** je výrazně deformován v rovině kruhu. Nejvíce jsou deformovány valenční úhly $\text{C}(5)\text{--C}(6)\text{--C}(7)$, $\text{C}(5)\text{--C}(6)\text{--C}(1)$, $\text{C}(6)\text{--C}(7)\text{--C}(16)$ a $\text{C}(6)\text{--C}(7)\text{--C}(7)\text{--C}(8)$, hodnoty těchto úhlů jsou $126,15(10)$, $116,58(10)$, $123,38(9)$ a $116,42(10)^\circ$. V krystalové struktuře látky **37** je 1-adamantyl zatlačen směrem k benzenovému kruhu chinolinu z důvodů sterických interakcí s atomy alifatického kruhu, zatímco vychýlení adamantanu z ideální roviny chinolinu je zanedbatelné. Úhel mezi virtuální C_3 osou symetrie adamantanového substituentu (procházející atomem $\text{C}(20)$) a přímkou ploženou atomy $\text{N}(1)$ a $\text{C}(11)$ je $11,75(5)^\circ$. Odpovídající úhly v molekulách látek **31** a **33** jsou $2,83(4)^\circ$ a $5,58(6)^\circ$. Dihedrální úhel mezi ideální rovinou v chinolinu a zmíněnou C_3 osou je $86,00(3)^\circ$. Krystalová struktura je stabilizována pomocí slabých Van der Waalsových interakcí. Asymetrické jednotky ve všech stanovených strukturách jsou zobrazeny na **Obrázku 33**. Krystalografická data jsou uvedena v *Tabulce 2*.

Tabulka 2: Krystalografická data struktur 31, 32, 33·CHCl₃, 36, 37, 40, 41·TsOH, 42

Krystalografická data připravených chinolinů								
látka	31	33·CHCl ₃	37	40	41·TsOH	32	36	42
CCDC číslo:	843853	843854	843855	843856	843857	--	--	--
Molekulární vzorec	C ₂₅ H ₂₅ N	C ₂₃ H ₂₆ Cl ₃ N	C ₂₉ H ₃₉ N	C ₂₆ H ₂₇ N	C ₃₁ H ₃₅ NO ₄ S	C ₂₅ H ₂₄ FN	C ₂₅ H ₃₁ N	C ₂₉ H ₃₀ Cl ₃ N
M_r	339,46	422,8	401,61	353,21	517,66	357,45	345,51	498,89
Velikost krystalu [mm]	0,4 × 0,3 × 0,3	0,4 × 0,3 × 0,1	0,3 × 0,2 × 0,2	0,4 × 0,3 × 0,2	0,4 × 0,4 × 0,2	0,6 × 0,4 × 0,2	0,4 × 0,3 × 0,2	0,3 × 0,2 × 0,1
Krystalova soustava	triklinická	monoklinická	monoklinická	ortorombická	triklinická	triklinická	triklinická	triklinická
Prostorová skupina	<i>P</i> 1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> bca	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1
Z	2	4	2	16	2	2	2	4
Mřížkové parametry								
a [Å]	6,5069(3)	15,3035(5)	7,3987(4)	18,2637(10)	8,7232(2)	6,4604(3)	10,1256(17)	10,1448(3)
b [Å]	11,0027(6)	6,6195(2)	12,8276(5)	12,4704(8)	10,0058(3)	10,9964(4)	10,1749(14)	11,5501(3)
c [Å]	12,6351(7)	20,4905(8)	11,7675(5)	32,8132(18)	15,9688(4)	12,9074(5)	10,581(2)	21,1180(5)
α [°]	93,745(4)	90	90	90	86,770(2)	93,205	89,175(13)	97,665(2)
β [°]	94,642(4)	103,427(4)	91,071(4)	90	86,746(2)	96,446	65,681(17)	102,285(2)
γ [°]	101,103(8)	90	90	90	66,196(3)	100,507	68,528(14)	90,122(2)
V [Å³]	881,72(8)	2018,98(12)	1116,63(9)	7473,4(8)	1272,32(6)	893,14(6)	912,5(3)	2395,01(11)
ρ [g·cm⁻³]	1,279	1,391	1,194	1,257	1,351	1,329	1,258	1,384
Absorpční koeficient μ [mm ⁻¹]	0,073	0,462	0,068	0,072	0,167	0,08	0,072	0,402
θ [°]	3,21–25,00	3,01–25,00	3,18–24,99	3,03–25,00	2,90–25,00	3,16–25,0	3,29–25,0	3,16–25,0
Reflexe naměřené; unikátní; pozorované s <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	6633; 3100; 2382	21308; 3544; 2586	11389; 3935; 2952	17326; 6569; 2825	14514; 4465; 3735	9493; 3143; 2446	3147; 3147; 2015	28938; 8391; 5287
Data; omezení, parametry	3100; 0; 235	3544; 0; 244	3935; 1; 271	6569; 0; 487	4465; 0; 335	3143; 0; 244	3147; 0; 236	8391; 0; 595
Konečný R index; pro <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	0,0336; 0,0851	0,0389; 0,1034	0,0312; 0,0533	0,0324; 0,0443	0,0308; 0,0853	0,0453; 0,0339	0,0890; 0,0558	0,066; 0,0348
Δρ _{max} ; Δρ _{min} [e Å ⁻³]	0,139; -0,230	0,489; -0,372	0,146; -0,165	0,137; -0,173	0,337; -0,399	0,192; -0,197	0,237; -0,243	0,300; -0,454

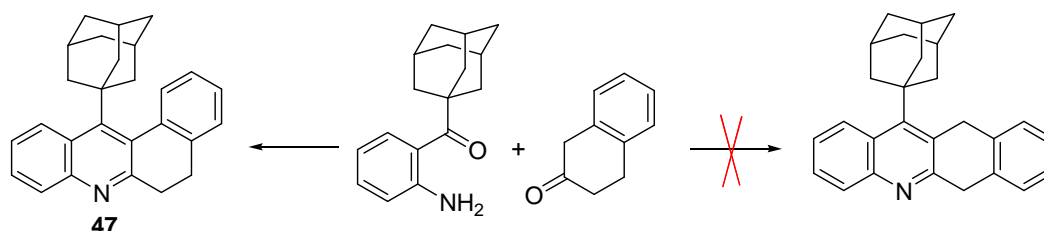


Obrázek 33: ORTEP (50% pravděpodobnost) asymetrických jednotek látek **31**, **32**, **33·CHCl₃**, **36**, **37**, **41·p-TsOH**, **40**. Vodíkové atomy (kromě participujících na H-vazbách) nejsou zobrazeny z důvodů lepší přehlednosti.

Molekula látky **32** obsahuje chinolinový kruh s maximální odchylkou $-0,0477(12)\text{Å}$ pro C(1) a fenylový kruh s maximální odchylkou $0,0067(12)\text{Å}$ pro C(13). Oba aromatické systémy jsou tedy v podstatě planární. Dihedrální úhel mezi ideálními rovinami proloženými atomy těchto kruhů je $9,51(4)^\circ$. Třebaže atomy chinolinového kruhu leží v rovině, jsou významně vychýleny ze svých ideálních pozic. Tuto skutečnost lze doložit velikostmi valenčních úhlů definovaných atomy kruhu N(1)—C(9)—C(8), C(2)—C(3)—C(4), N(1)—C(9)—C(4) a C(3)—C(4)—C(5), které jsou $115,82(11)^\circ$, $115,91(11)^\circ$, $124,06(12)^\circ$ a $125,91(12)^\circ$. Krystalová struktura je stabilizována slabými interakcemi C—H \cdots F s D \cdots A vzdáleností $3,2955(12)\text{ Å}$ a dále slabými $\pi\cdots\pi$ interakcemi mezi benzenovými a chinolinovými kruhy. Vzdálenosti těžišť těchto aromatických systémů jsou $3,6440(2)\text{ Å}$. Nejzajímavějším rysem struktury látky **36** je opět, podobně jako v případě látky **37**, značná deformace valenčních úhlů plynoucí ze sterické repulze mezi cyklodecenovým kruhem a adamantanem. Úhel svíraný přímkou proloženou středem kruhu C(18)—C(22), C(24) a C(16) a přímkou proloženou atomy C(9) a N(1) je $10,53(11)^\circ$. Krystalová struktura je stabilizována pouze nespécifickými Van der Waalsovými silami¹⁸³.

Metoda vyvinutá pro syntézu 4-adamantylovaných chinolinů byla následně využita pro přípravu série látek **42–47** (*Tabulka 3*), u kterých byl studován vztah mezi strukturou a fluorescencí. Ze syntetického hlediska se jeví jako zajímavá příprava látky **46**. V tomto případě mohou během Fiedländerovy reakce vznikat dva isomerní produkty (viz *Schéma 52*). Taková situace nastává ze všech studovaných případů pouze u látky **46** a je pozoruhodné, že se do kondenzační reakce zapojuje pouze CH_2 skupina ležící mezi karbonylem a benzenovým kruhem, což vede ke vzniku stéricky výrazně náročnějšího isomeru. Tato skutečnost ukazuje na možný intermediát s dvojnou vazbou v alifatickém kruhu, kterážto je stabilizována konjugací s benzenovým kruhem pouze v případě vzniká-li mezi atomy v polohách $\alpha\beta$ a nikoliv $\beta\beta$.

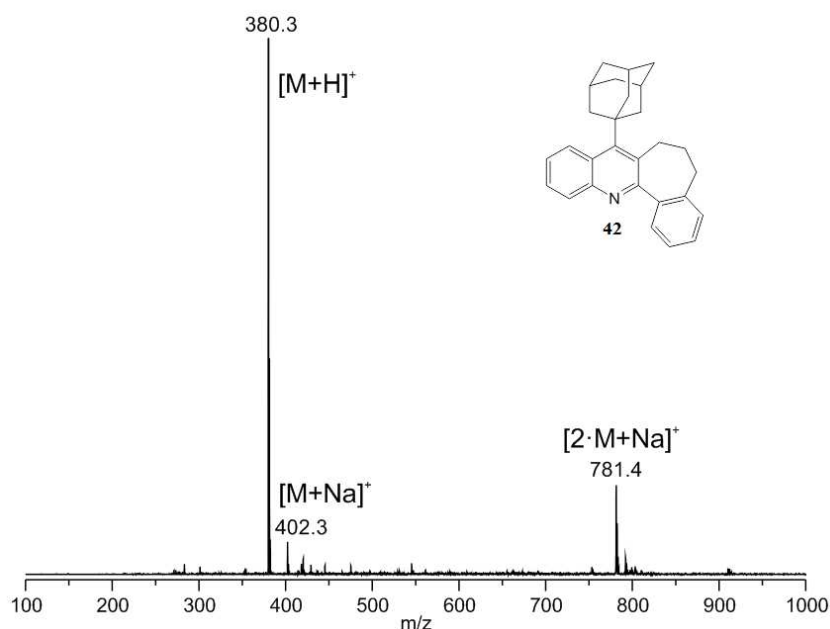
Schéma 52: Dva možné produkty reakce **6a** a β -tetralonu za vzniku sloučeniny **47**



Tabulka 3: Struktury 4-adamantylových chinolinů, u kterých byl studován vztah mezi strukturou a fluorescencí

Amin	Keton	Produkt	Čas [h]	Výtěžek [%]	
6a			42	4	36
6a			43	3	66
6a			44	3	80
6a			38	5	67
6a			45	7,5	73
6a			46	2,5	81
6a			47	4	64

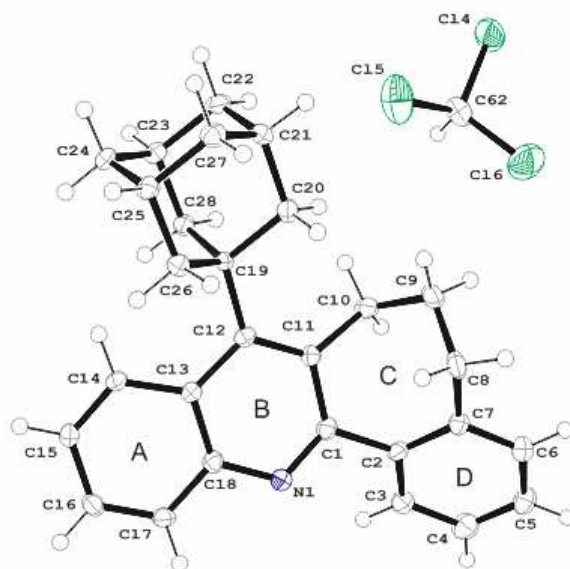
U všech nových sloučenin **38**, **42–47** byla změřena UV-VIS absorpční spektra a fluorescenční spektra. Rovněž v případě této série látek byla struktura potvrzena kromě NMR spektrometrie i rozborem tandemových ESI-MS spekter. Všechny látky byly analyzovány v pozitivním modu. Ve spektrech prvního řádu byl v případě všech zkoumaných látek pozorován jako hlavní signál příslušející protonovanému molekulárnímu iontu $[M+H]^+$, který byl doprovázen podstatně méně intenzivním signálem příslušejícím sodnému aduktu molekulárního dimeru $[2M+Na]^+$. Sodný adukt molekulárního iontu $[M+Na]^+$ byl pozorován ve spektrech látek **38**, **42**, **44–45** a **47**. Typický výsledek ESI-MS analýzy chinolinu **42** je znázorněno na **Obrázku 34**.



Obrázek 34: ESI-MS analýza chinolinu **42**

Jak již bylo uvedeno, hlavním záměrem v této oblasti výzkumu bylo zkoumat vztah mezi strukturou připravených látek a jejich fluorescenčními spektry. Z tohoto důvodu byly učiněny intenzivní pokusy o vypěstování monokrystalů, nicméně bez valného úspěchu. Byla použita rozličná rozpouštědla za různých teplot, byly provedeny difuzní krystalizační experimenty ovšem vždy byly produktem velmi jemné mikrokrytalické prášky. Jedinou látkou, u které se pokus o vypěstování monokrystalu zdařil byla látka **42**. Výsledek RTG analýzy je na **Obrázku 35**. Asymetrická jednotka obsahuje dvě molekuly rozpouštědla a dvě

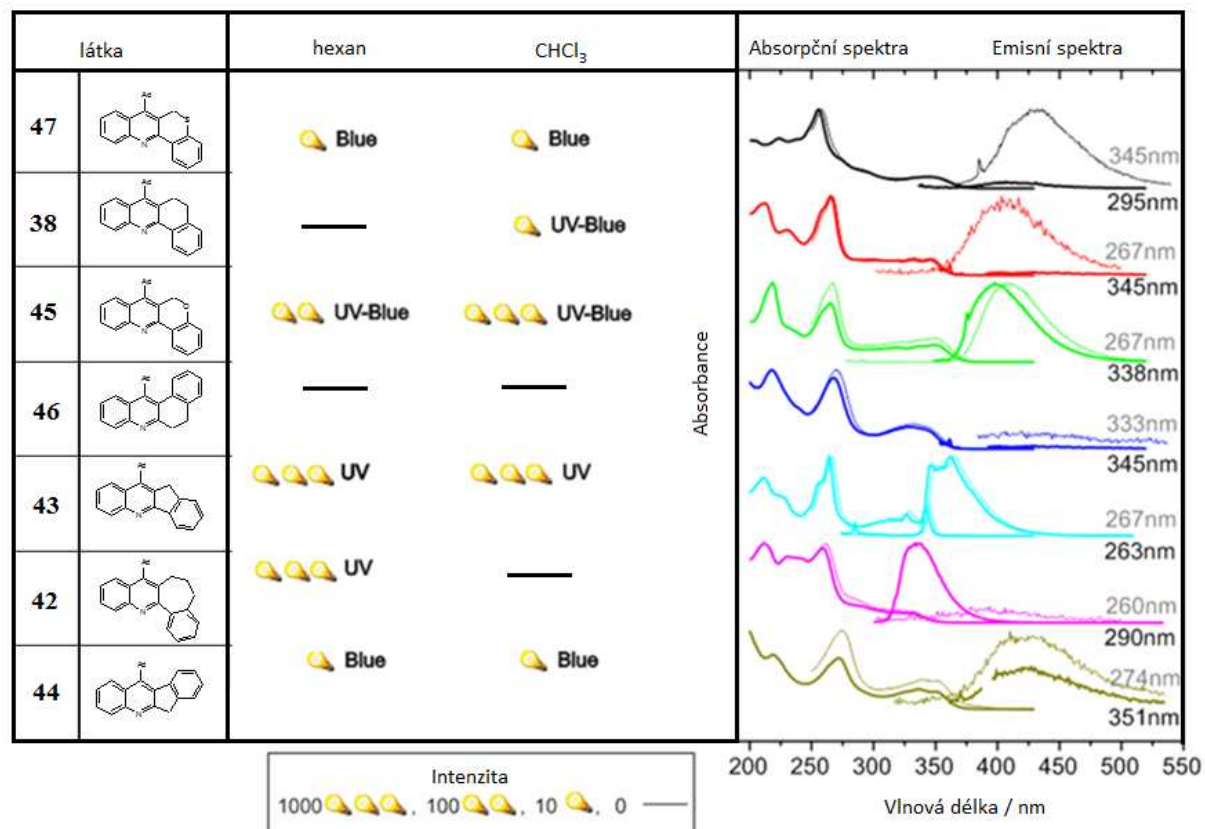
krystalograficky nezávislé struktury chinolinu s velmi málo se lišícími geometrickými parametry. Zatímco fenylový kruh D (viz **Obrázek 35**) je v podstatě rovinný s maximální odchylkou od ideální roviny $0,009(2)\text{Å}$ pro C(6), rovina chinolinového kruhu je výrazně deformována s maximální odchylkou $0,1491(19)\text{Å}$ pro C(11). Torzní úhel C1—C2—C11—C7 popisující vzájemnou orientaci chinolinu a benzenového jádra má hodnotu $42,5(3)^\circ$. Dihedrální úhel mezi ideálními rovinami chinolinu AB a benzenového kruhu D je $35,7(5)^\circ$. Je zřejmé, že hodnota tohoto úhlu je zásadní pro konjugaci chinolinu a benzenového kruhu, která je pak zodpovědná za fluorescenční chování látky. Velmi slabá intenzita fluorescence u látky **42** pak naznačuje, že hodnota dihedrálního úhlu okolo 35° již efektivní konjugaci znemožňuje. V případech, kdy byly kruhy AB a D nuceny ke geometrickému uspořádání s předpokládaným dihedrálním úhlem nižší hodnoty, jako tomu bylo v případě látek s pětičlenným kruhem C, tedy u látek **43** a **44**, je pak možné pozorovat výrazně vyšší intenzitu fluorescence. Zajímavá je korelace mezi orientací kruhu D a adamantanového substituentu a intenzitou fluorescence.



Obrázek 35: ORTEP krystalové struktury látky **42**

V případě látek s pětičlenným i šestičlenným kruhem C lze pozorovat výrazné snížení (až vymizení) fluorescence v případě, kdy je kruh D orientován směrem k adamantanu. Zda se jedná o sterický vliv adamantanu nebo o jiný jev lze bez dalších strukturních dat či teoretických molekulových modelů jen spekulovat. Začlenění heteroatomu kyslíku nebo síry do šestičlenného kruhu C vede k posunu maxima fluorescence k vyšším vlnovým délkám, v

případě síry až do viditelné oblasti. Zajímavým jevem, i když ne zcela uspokojivě vysvětlitelným, je poměrně silná fluorescence v UV oblasti pozorovaná u látky se sedmičlenným C kruhem, ovšem pouze v nepolárním hexanu. V chloroformu nebyla fluorescence u této sloučeniny vůbec zaznamenána. Absorpční a emisní spektra látek **38**, **42–47** jsou znázorněná na **Obrázku 36**.



Obrázek 36: Absorpční a emisní spektra látek **38**, **42–47**

Z Á V Ě R

7 ZÁVĚR

Předložená disertační práce si kladla za cíl navrhnout a vyzkoušet vhodné metody přípravy série chinolonových a chinolinových derivátů nesoucí 1-adamantylový substituent. Všechny diskutované výchozí 4-hydroxychinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diony (**8–13**) byly připraveny známou kondenzací anilinů s dialkyl-malonáty (**Schéma 47**). Celkem bylo připraveno šest již známých a popsáných 4-hydroxychinolin-2-onových derivátů. Tyto byly následně chlorovány sulfuryl chloridem. Poté byl atom chloru na C3 chinolonového kruhu nahrazen amino adamantanovým substituentem, čímž byla získány dvě látky **19** a **20**. Všechny připravené sloučeniny byly charakterizovány běžně používanými metodami strukturní analýzy (IR, EI-MS, ESI-MS, NMR). Tento způsob substituce pro přípravu námi navržených struktur a zavedení adamantylového substituentu na chinolonový kruh do pozice C3 je za těchto podmínek značně neefektivní a reakce trpí tvorbou směsných produktů. V jednom případě jsme za využití K₂CO₃ jakožto báze pozorovali dosud nepopsanou inkorporaci uhličitánového motivu a vznik heterocyklu se třemi kodenzojnými cykly dihydrooxazolo[5,4-*c*]chinolin-2,4-dionu. Následné pokusy o využití připravených aminů **19** a **20** v reakcích s močovinou v kyselém prostředí nebyly úspěšné.

Druhou studovanou oblastí byla příprava chinolinových derivátů prostřednictvím Friedländerovy syntézy. Tato část vyžadovala nejprve přípravu 1-adamantyl aminů, které se od sebe lišily délkou řetězce, jež spojuje aromatický kruh s adamantanovým skeletem. Aminoketony pak byly připraveny selektivní redukcí nitroskupiny výchozích nitroketonů. Původní metoda Friedländerovy cyklizace převzatá z literatury nepoužívající rozpouštědlo poskytovala v některých případech nízké výtěžky z důvodu tuhnutí reakční směsi ještě před spotřebováním výchozích látek. Z toho důvodu byl tento postup modifikován přidáním malého množství toluenu k reakční směsi, což se projevilo významným zvýšením výtěžků a přijatelným prodloužením reakční doby. Jako hlavní limitující prvek pro oba postupy byla shledána objemnost substituentů na methylenkarbonylové sloučenině. Do polohy 3, tedy do přímého sousedství s adamantanovým substituentem v poloze 4 na chinolinovém skeletu se nepodařilo zavést například fenyl nebo benzoyl. Kombinací obou metod byla připravena série jednadvaceti nových chinolinových derivátů. Nové látky byly plně charakterizovány pomocí IR, MS a NMR spekter. U osmi látek se podařilo potvrdit strukturu pomocí difrakce Röntgenova záření na monokrystalu. Sedm nových látek bylo zkoumáno z hlediska vztahu mezi fluorescencí a molekulární strukturou. Kromě předpokládaného vlivu velikosti kruhu

fixujícího natočení „fenylového“ substituentu v poloze 2 vůči ideální rovině základního chinolinu se rovněž ukázalo, že fluorescenci nepodporuje prostorová blízkost „fenylového“ jádra v poloze 3 a objemného adamantanu v poloze 4.

LITERATURA

- [1] V. E. Anderson, N. Osheroff: *Current Pharmaceutical Design* **2001**, 7, 339.
- [2] T. Rosen: *Prog. Med. Chem.* **1990**, 27, 235.
- [3] J. Priborsky: *Chinolony* **2000**, ISBN 80-85912-16-3, 16.
- [4] A. A. Boteva, O. P. Krasnykh: *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2009**, 45, 757.
- [5] S. Nakamura, M. Kozuka, K. Z. Bastow, H. Tokuda, H. Nishino, M. Suzuki, J. Tatsuzaki, S. L. M. Natschke, S. C. Kuo, K. H. Lee: *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4396.
- [6] G. A. Mokrushina, V. N. Charushin: *Khim. -Farm. Zh.* **1995**, 29, 5.
- [7] J. Charris, A. Barazarte, J. Dominguez, G. Lobo, J. Camacho, R. Ferrer, N. Gamboa, J. Rodrigues: *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, 44, 639.
- [8] A. V. Shindikar, C. L. Viswanathan: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 803.
- [9] A. Carta, M. Palomba, G. Paglietti, P. Mollicotti, B. Paglietti, S. Cannas, S. Zanetti: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4091.
- [10] A. G. Golub, O. Y. Yakovenko, V. G. Bdzhola, V. M. Sapelkin, P. Zien, S. M. Yarmoluk: *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6443.
- [11] D. Edmont, R. Rocher, C. Plisson, J. Chenault: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1831.
- [12] L. J. Huang, M. C. Hsieh, C. M. Teng, K. H. Lee, S. C. Kuo: *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1657.
- [13] a) A. Klasek, K. Koristek, J. Polis, J. Kosmrlj: *J. Heterocycles*, **1998**, 48, 2309.
b) A. Klasek, K. Koristek, J. Polis, J. Kosmrlj: *Tetrahedron* **2000**, 56, 1551.
c) S. Kafka, A. Klasek, J. Polis, J. Kosmrlj: *J. Heterocycles* **2002**, 57, 1659.
d) A. Klasek, A. Lycka, M. Holcapek: *Tetrahedron* **2007**, 63, 7059.
e) A. Klasek, V. Mrkvicka, A. Lycka, I. Miksik, A. Ruzicka: *Tetrahedron* **2009**, 65, 4908.
- [14] S. Landa, V. Machacek: *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1933**, 5, 1.
- [15] O. Boettger: *Ber.* **1937**, 70, 314.
- [16] P. von R. Schleyer: *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.
- [17] R. Vicha a M. Potacek: *Chem. Listy* **2004**, 98, 68.
- [18] P. J. Scheuer: *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 33.
- [19] H. Morita, N. Yoshida, J. Kobayashi: *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7208.
- [20] L. H. Hu, K. Y. Sim: *Org. Lett.* **1999**, 1, 879.
- [21] G. E. Henry, H. Jacobs, C. M. S. Carrington, S. McLean, W. F. Reynolds: *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8663.
- [22] W. L. Davies, R. R. Grunnert, R. F. Haff, J. W. McGahen, E. M. Neumeyer, M. Paulshock, J. C. Watts, T. R. Wood, E. C. Hermann, C. E. Hoffmann: *Science* **1964**, 144, 862.
- [23] A. A. Spasov, T. V. Khamidova, L. I. Bugaeva, I. S. Morozov: *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 1.
- [24] A. Orzeszko, B. Kaminska, B. J. Starosciak: *Il Farmaco* **2002**, 57, 619.
- [25] W. Lasek, T. Switaj, J. Sienko, M. J. Kasprzycka, G. Basak, P. Miklaszewicz, M. Maj, D. Nowis, T. Grzela, J. Golab, I. Mlynarczuk, A. Jalili, B. Kaminska, M. Dziembowska, K. Czajkowski, M. Nowaczyk, A. Gorska, Z. Kazimierczuk: *Cancer. Chemoth. Pharm.* **2002**, 50, 213.
- [26] M. A. El-Sherbeny: *Med. Chem. Res.* **2002**, 11, 74.

- [27] Z. Rogoz, M. Slabota, M. Dziedzicka-Wasylewska: *J. Physiol. Pharmacol.* **2003**, 54, 257.
- [28] J. K. Chakrabarti, M. J. Foulis, T. M. Hortem, S. S. Szinai, A. Todd: *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 602.
- [29] F. Zak, J. Turanek, A. Kroutil, P. Sova, A. Mistr, A. Poulova, P. Mikolin, Z. Zak, A. Kasna, D. Zaluska, J. Neca, L. Sindlerova, A. Kozubik: *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 761.
- [30] P. Sova, J. Chladek, P. Zak, A. Mistr, A. Kroutil, M. Semerad, Z. Slovak: *Int. J. Pharm.* **2005**, 288, 123.
- [31] W. C. Cromwell, K. Byström, M. R. Efting: *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 326.
- [32] O. I. Kiselev, V. M. Blinov, K. N. Kozeletskaya, V. I. Ilyenko, V. G. Platonov, O. N. Chupatkhin, M. A. Stukova, V. A. Karginov: *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* **1993**, 3, 10.
- [33] S. Rabinovich, J. T. Baldini, R. Bannister: *Am. J. Med. Sci.* **1969**, 257, 328.
- [34] F. G. Hayden, J. M. I. Gwaltney, C. R. L. Van, K. F. Adam, B. Giordani: *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, 19, 226.
- [35] A. J. Hay, A. J. Wolstenholm, J. J. Skehel, M. H. Smith: *EMBO J.* **1985**, 4, 3021.
- [36] L. H. Pinto, L. J. Holsinger, L. A. Lamb: *Cell* **1992**, 69, 517.
- [37] P. S. Manchand, R. L. Cerruti, J. A. Martin, C. H. Hill, J. H. Merrett: *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1992.
- [38] K. W. Kochran, H. F. Maassab, A. Tsunoda, B. S. Berlin: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1965**, 130, 432.
- [39] J. S. Oxford, I. S. Logan: *Nature* **1970**, 226, 82.
- [40] F. G. Hayden: *Antiviral Res.* **2006**, 71, 372.
- [41] E. C. Class, A. D. M. E. Osterhaus, R. Van Beek, J. C. De Long, G. F. Rimmelzwaam, D. A. Senne, S. Krauss, K. F. Shortridge, R. G. Webster: *Lancet* **1998**, 351, 472.
- [42] C. J. Dunn, K. L. Dora: *Drugs* **1999**, 58, 761.
- [43] W. Lew, X. Chen, C. U. Kim.: *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 663.
- [44] N. A. Ilyushina, N. V. Bovin, R. G. Webster, E. A. Govorkova: *Antiviral Res.* **2006**, 70, 121.
- [45] A. Kreutzberger, H. H. Schroeders: *Tetrahedron Lett.* **1969**, 58, 5101.
- [46] J. W. Tilley, P. Levitan, M. J. Kramer: *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1009.
- [47] J. Mills, E. Krumkalns: *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 59281.
- [48] G. I. Danilenko, V. I. Votyakov, O. T. Andreeva, M. N. Shashikhina, M. M. Timofeeva, L. V. Denisova, E. I. Boreko, M. I. Novikova: *Khim. -Farm. Zh.* **1976**, 10, 60.
- [49] K. Van Derpoorten, J. Balzarini, E. De Clercq, J. H. Poupaert: *Biomed. Pharmacother.* **1997**, 51, 464.
- [50] A. A. El-Emam, O. A. Al-Deeb, M. Al-Omar, J. Lehmann: *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5107.
- [51] O. E. Pedersen, E. B. Pedersen: *Antiviral Chem. Chemother.* **1999**, 10, 285.
- [52] M. Maynard, P. Pradat, F. Bailly, F. Rozier, C. Nemoz, S. N. Ahmed, P. Adeliene, C. Trepo: *J. Hepatol.* **2006**, 44, 484.
- [53] C. P. Krimmel: *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 35575.
- [54] V. L. Narayanan, J. Bernstein: *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 55462.
- [55] V. S. Georgiev, G. A. Bennett, L. A. Radov, D. K. Kamp, L. A. Trusso: *Arch. Pharm.* **1987**, 320, 465.

- [56] J. J. Wang, S. S. Wang, C. F. Lee, M. A. Chung, Y. T. Chern: *Chemotherapy* **1997**, *43*, 182.
- [57] V. M. Millet, M. Dreisbach, Y. J. Bryson: *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *21*, 1.
- [58] R. S. Schwab, A. C. England, Jr., D. C. Poskanzer, R. R. Young: *J. Am. Med. Assoc.* **1969**, *208*, 1168.
- [59] J. C. E. Owen, P. S. Whitton: *Brain Res.* **2006**, *1117*, 206.
- [60] P. S. Whitton, S. Maione, C. S. Biggs, L. J. Flower: *Brain Res.* **1994**, *635*, 312.
- [61] J. M. Balkovec, R. Thieringer, S. S. Mundt, A. Hermanowski-Vosatka, D. W. Graham, W. Donald, G. F. Patel, S. D. Susan, S. T. Waddell, T. Sherman, S. H. Olson, M. Maletic: *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 180065.
- [62] S. Olson, S. D. Aster, K. Brown, L. Carbin, D. W. Graham, A. Hermanowski-Vosatka, C. B. LeGrand, S. S. Mundt, M. A. Robbins, J. M. Schaeffer, L. H. Slossberg, M. J. Szymonifka, R. Thieringer, S. D. Wright, J. M. Balkovec: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4359.
- [63] F. C. Y. Chan, G. A. Potter, S. E. Barrie, B. P. Haynes, M. G. Rowland, J. Houghton, M. Jarman: *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3319.
- [64] M. A. El-Sherbeny: *Arch. Pharm.* **2000**, *333*, 323.
- [65] P. O. Mathioli: *Herbář neboli bylinář* **2005**, Praha, ISBN 80-7309-097-X, 1268.
- [66] I. Kostkova, A. Ivanova, B. Mikhova, I. Klaiber: *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 703.
- [67] M. A. Dar, N. Tabassum: *Pharmaceutical Journal* **2012**, *12*, 431.
- [68] a) V. Duraipandiyam, S. Ignacimuthu: *J. Ethnopharmacology* **2009**, *123*, 494.
b) A. Oliva, K. M. Wedge, D. E. Harries, D. Hale, A. L. Aliotta, G. Duke: *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 890.
c) D. M. Razakova, I. A. Bessonova, S. Y. Yunusov: *Chemistry of Natural Compounds* **1983**, *19*, ISSN 009-3130, 245.
- [69] M. Adams, O. Kunert, E. Haslinger, R. Bauer: *Planta Med.* **2004**, *70*, 904.
- [70] a) G. Hofle: *J. Natur. Prod.* **2008**, *71*, 11.
b) T. F. Molinski, D. J. Faulkner: *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2137.
- [71] T. F. Molinski, J. D. Faulkner: *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2137.
- [72] G. M. Nicholas, G. L. Newton, R. C. Fahey, C. A. Bewley: *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1543.
- [73] G. M. Nicholas, L. L. Eckman, G. L. Newton, R. C. Fahey, S. Ray, C. A. Bewley: *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 601.
- [74] G. M. Nicholas, L. L. Eckman, S. Ray, R. O. Hughies, J. A. Pfefferkorn, S. Barluenga, K. C. Nicolaou, C. A. Bewley: *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *12*, 2487.
- [75] a) M. Norte, M. L. Rodriguez, J. J. Fernandez, L. Eguren, D. M. Estrada: *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4973.
b) G. Cimino, S. Derosa, S. Destefano, A. Spinella, G. Sodano: *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2925.
- [76] W. L. Zhang, W. K. Liu, C. T. Che: *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1009.
- [77] J. N. Peng, X. Y. Shen, K. A. Elsayed, D. C. Dunbar, T. L. Perry, S. P. Wilkins, M. T. Hamann, S. Bobzin, J. Huesing, R. Camp, M. Prinsen, D. Krupa, M. A. Videman: *J.*

- Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2246.
- [78] S. Al-Khalil, A. Alkofahi, D. El-Eisawi, A. J. Al-Shibib: *Nat. Prod.* **1998**, *61*, 262.
- [79] J. C. Jaen, E. Laborde, R. A. Bucsh, B. W. Caprathe, R. J. Sorenson, J. Fergus, K. Spiegel, J. Marks, M. R. Dickerson, R. E. J. Davis: *Med. Chem.* **1995**, *38*, 4439.
- [80] L. A. McQuaid, E. C. R. Smith, D. Lodge, E. Pralong, J. H. Wikel, D. O. Calligaro, P. J. Omalley: *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3423.
- [81] P. D. Leeson, R. Baker, R. W. Carling, N. R. Curtis, K. W. Moore, B. J. Williams, A. C. Foster, A. E. Donald, J. A. Kemp, G. R. Marshall: *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1243.
- [82] K. A. Dekker, T. Inagaki, T. D. Gootz, L. H. Huang, Y. Kojima, W. E., Kohlbrenner, Y. Matsunaga, P. R. McGuirek, E. Nomura, T. Sakakibara, S. Sakemi, Y. Suzuki, Y. Yamauchi, N. Kojima: *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 145.
- [83] Masarykova univerzita: ekologie a význam hub [online]. [2008-10-5]. Dostupný z URL: <<http://www.sci.muni.cz/botany/mycology/ekolhub.htm>>.
- [84] C. Giusti: *Medical Hypotheses* **2004**, *63*, 524.
- [85] H. Z. Jin, J. H. Lee, D. Lee, H. S. Lee, Y. S. Hong, Y. H. Kim, J. J. Lee: *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 926.
- [86] T. Ch. Rho, E. A. Bae, D. H. Kim, W. K. Oh, B. Y. Kim, J. S. Ahn, H. S. Lee: *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *22*, 1141.
- [87] T. F. Molinski, J. D. Faulkner: *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2137.
- [88] I. Kostova, A. Ivanova, B. Mikhova, I. Klaiber: *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 703.
- [89] H. Z. Jin, J. H. Lee, D. Lee, H. S. Lee, Y. S. Hong, Y. H. Kim, J. Lee: *J. Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 926.
- [90] A. Oliva, K. M. Meepagala, D. E. Wedge, D. Harries, A. L. Hale, G. Aliotta, S. O. Duke: *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 890.
- [91] J. Reisch, I. Novak, K. Szeindrei, E. Minker: *Naturwissenschaften* **1967**, *54*, 517.
- [92] S. S. Moon, P. M. Kang, K. S. Park, C. H. Kim: *Phytochemistry* **1996**, *42*, 365.
- [93] T. S. Wu, L. S. Shi, J. Wang, S. C. Iou, H. C. Chang, Y. P. Chen, Y. H. Kuo, Y. L. Chang, C. M. Teng: *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 171.
- [94] A. L. Hale, K. M. Meepagala, A. Oliva, G. Aliotta, S. O. Duke: *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 3345.
- [95] a) X. W. Zhang, G. Hedlund, P. Borgstro, K. E. Arfors, H. Thorlaciuss: *J. Leukocyte Biol.* **2000**, *68*, 621.
b) A. Deric, S. Helmersson, T. Leanderson: *International Immunopharmacology* **2014**, *18*, 290.
c) J. Preiningerova: *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, *18*, 985.
d) N. Gupta, O. Al Ustmani, L. Shen, R. Pili: *Onco Targets and Therapy* **2014**, *7*, 223.
- [96] K. E. Scheirer, N. P. Higgins: *J. Biological Chem.* **1997**, *272* (43), 27202.
- [97] A. Ch. Rodriguez: *Biochemistry* **2003**, *42*, 5993.
- [98] G. Sarkozy: *Vet. Med. –Czech* **2001**, *46*, 257.
- [99] J. T. Smith: *J. Antimicrob. Chemother.* **1986**, *18*, 21.
- [100] A. Montecucco, G. Biamonti: *Cancer Letters* **2006**, *252*, 9.
- [101] J. M. Domagala, L. D. Hanna, C. L. Heifetz, M. P. Hutt, T. F. Mich, J. P. Sanchez, M. Solomon:

- J. Med. Chem.* **1986**, 29, 404.
- [102] J. Bowman, A. Campbell, E. Turner, M. Grundon, N. McCorkindale: *J. Chem. Soc.* **1959**, 444.
- [103] P. W. Royt, R. V. Honeychuck, V. Ravich, P. Ponnaluri, L. K. Pannell: *Bioorg. Chem.* **2001**, 29, 387.
- [104] B. Staskun: *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2791.
- [105] A. O. Fitton, R. K. Smalley: *Pract. Heterocyclic Chem.*, Elsevier **2013**, ISBN 1483270793, 166.
- [106] J. C. Brouet, S. Gu, N. P. Peet, J. D. Williams: *Synth. Org. Chem.* **2009**, 39, 1563.
- [107] M. Viscontini, N. Merckling: *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 2280.
- [108] S. Stallbergstehagen: *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2568.
- [109] S. Stallbergstehagen, E. Stenhagen: *Arkiv for Kemi Mineralogi Och Geologi* **1945**, 19, 1.
- [110] T. Sakamoto, Y. Kondo, D. Uchiyama, H. Yamanaka: *Tetrahedron* **1991**, 47, 5111.
- [111] M. A. Lassoie, F. Broeders, P. Collart, L. Defrere, F. L. Defais, T. Demaude, A. Gassama, G. Guillaumet, J. C. Hayez, L. Kiss, L. Knerr, J. M. Nicolas, S. Norsikian, L. Quere, S. Routier, V. Verboisa, L. Provins: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 142.
- [112] a) D. Duvelleroy, C. Perrio, O. Parisel, M. Lasne: *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3794.
b) S. H. Watterson, M. Carlsen, T. G. M. Dhar, Z. Q. She, W. J. Pitts: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 543.
- [113] R. J. Chong, M. A. Siddiqui, V. Snieckus: *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5323.
- [114] J. C. Jung, Y. J. Jung, O. S. Park: *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 61.
- [115] M. Sudharshan, T. Zehra, B. Sanjay: *Org. Chem.* **2008**, 12, 1116.
- [116] a) M. E. Theoclitou, L. A. Robinson: *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3907.
b) M. R. Heinrich, W. Steglich, M. G. Banwell, Y. Kashman: *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9239.
c) S. Kamiguchi, I. Takahashi, H. Kurokawa, H. Miura, T. Chihara: *App. Catal. A: Gen.* **2006**, 309, 70.
d) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Premalatha, M. S. R. Murty: *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 271, 161.
- [117] a) M. Matsugi, F. Tabusa, J. I. Minamikawa: *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8523.
b) R. J. Linderman, K. S. Kirolos: *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2689.
c) L. Strekowski, A. Czarny, H. Lee: *J. Fluorine Chem.* **2000**, 104, 281.
d) K. Panda, I. Siddiqui, P. K. Mahata, H. Ila, H. Junjappa: *Synlet* **2004**, 3, 449.
- [118] a) T. Ishikawa, S. Manabe, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito: *Org. Lett.* **2004**, 6, 2361.
b) C. Theeraladanon, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa: *Tetrahedron* **2004**, 60, 3017.
c) J. Ichikawa, Y. Wada, H. Miyazaki, T. Mori, H. Kuroki: *Org. Lett.* **2003**, 5, 1455.
d) M. Suginome, T. Fukuda, Y. Ito: *Org. Lett.* **1999**, 1, 1977.
e) K. Kobayashi, K. Takagoshi, S. Kondo, O. Morikawa, H. Konishi: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 553.
f) G. Abbiati, E. M. Beccalli, G. Brogini, C. Zoni: *Tetrahedron* **2003**, 59, 9887.
g) J. M. Wiebe, A. S. Caille, C. K. Lau: *Tetrahedron* **1996**, 52, 11705.
h) K. Kobayashi, K. Yoneda, K. Miyamoto, O. Morikawa, K. Hisatoshi: *Tetrahedron* **2004**, 60, 11639.

- i) K. Kobayashi, K. Yoneda, T. Mizumoto, H. Umakoshi, O. Morikawa, H. Konishi:
Tetrahedron Lett. **2003**, *44*, 4733.
- [119] a) H. Amii, Y. Kishikawa, K. Uneyama: *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1109.
b) R. C. Larock, M. Y. Kuo: *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 569.
c) L. Strekowski, L. Janda, S. E. Patterson, J. Nguyen: *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3273.
d) A. Arcadi, F. Marinelli, E. Rossi: *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13233.
e) J. N. Kim, H. J. Lee, K. Y. Lee, H. S. Kim: *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3737.
f) F. Zhao, X. Yang, J. Liu: *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9945.
g) C. S. Cho, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim: *Chem. Commun* **2001**, *24*, 2576.
h) M. Takashi, J. Ichikawa: *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 590.
- [120] a) B. Jiang, Y. G. Si: *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9449.
b) C. S. Cho, T. K. Kim, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim: *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 65.
c) B. R. McNaughton, B. L. Miller: *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4257.
d) W. Du, D. P. Curran: *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1765.
- [121] a) T. Akiyama, S. Nakashima, K. Yokota, K. Fuchibe: *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 922.
b) C. S. Cho, B. H. Oh, J. S. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim: *Chem. Commun.* **2000**, 1885.
c) K. Sangu, K. Fuchibe, T. Akiyama: *Org. Lett.* **2004**, *6*, 353.
d) C. S. Cho, B. T. Kim, H. J. Choi, T. J. Kim, S. C. Shim: *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7997.
e) N. D. Kimpe, M. Keppens: *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3705.
- [122] D. S. Bose, Kumar, R. K.: *Heterocycles* **2006**, *68*, 549.
- [123] M. Jain, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. R. Jacob, S. Singh, P. P. Singh, R. Jain: *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4458.
- [124] O. Doebner von W. Miller: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2464.
- [125] J. J. Li: *Name Reactions*, Springer Berlin Heidelberg **2006**, ISBN 978-3-540-30031-1, 144.
- [126] G. W. Wang, C. S. Jia, Y. W. Dong: *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1059.
- [127] M. Mizuno, A. Inagaki, M. Yamashita, N. Soma, Y. Maeda, H. Nakatani: *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4065.
- [128] C. S. Jia, Z. Zhang, S. J. Tu, G. W. Wang: *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104.
- [129] R. Akue-Gedu, P. Gautret, J. P. Lelieur, B. Rigo: *Synthesis* **2007**, *21*, 3319.
- [130] S. K. De, R. A. Gibbs: *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1647.
- [131] J. Wu, L. Zhang, T. Diao: *Synlett*, **2005**, *47*, 2653.
- [132] D. S. Bose, R. K. Kumar: *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 813.
- [133] G. Chelucci, I. Manca, G. Pinna: *Tetrahedron* **2005**, *46*, 767.
- [134] A. H. Li, E. Ahmed, X. Chen, M. Cox, A. P. Crew, H. Q. Dong, M. Jin, L. Ma, B. Panicker, K. W. Siu, A. G. Steinig, K. M. Stolz, P. A. R. Tavares, B. Volk, Q. Weng, D. Werner, M. J. Mulvihill: *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 61.
- [135] J. S. Yadav, P. P. Rao, D. Sreenu, R. S. Rao, V. N. Kumar, K. Nagaiah, A. R. Prasad: *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7249.
- [136] J. Wu, H. G. Xia, K. Gao: *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 126.

- [137] M. Narasimhulu, T. S. Reddy, K. C. Mahesh, P. Prabhakar, Ch. B. Rao, Y. Venkateswarlu: *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 266, 114.
- [138] B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, R. A. Kumar: *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 274, 148.
- [139] X. Jia, B. Han, W. Zhang, X. Jin, L. Yang, Z. Liu: *Synthesis* **2006**, 17, 2831.
- [140] D. Duvelleyer, C. Perrio O. Parisel, M. Lasne: *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3794.
- [141] S. Kikuchi, M. Iwai, S. Fukuzawa: *Synlett* **2007**, 17, 2639.
- [142] Y. L. Zhao, W. Zhang, S. Wang, Q. Liu: *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4985.
- [143] M. A. Lassoie, F. Broeders, P. Collart, L. Defrere, F. L. Defais, T. Demaude, A. Gassama, G. Guillaumet, J. C. Hayez, L. Kiss, L. Knerr, J. M. Nicolas, S. Norsikian, L. Quere, S. Routier, V. Verboisa, L. Provins: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 142.
- [144] a) R. A. Rejewki, V. J. Stella: *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85, 1142.
b) R. Agrawal, V. Gupta: *Int. J. Pharm. Frontier Research* **2012**, 2, 95.
- [145] U. Hess, D. Huhn: *J. Prakt. Chem.* **1981**, 323, 381.
- [146] a) F. Recupero, A. Bravo, H. R. Bjørsvik, F. Fontana, F. Minisci, M. Piredda: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 2, 2399.
b) A. Bravo, F. Fontana, G. Fronza, F. Minisci, L. Zhao: *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 254.
c) F. Minisci, F. Fontana, E. Vismara, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 79.
d) B. Vaitilingam, A. Nayyar, P. B. Palde, V. Monga, R. Jain, S. Kaur, P. P. Singh: *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4179.
- [147] a) H. Togo, M. Aoki, M. Yokoyama: *Chem. Lett.* **1991**, 1691.
b) H. Togo, K. Hayashi, M. Yokoyama: *Chem. Lett.* **1991**, 2063.
c) E. V. Vashkevich, N. G. Kozlov, V. I. Potkin: *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 1999.
d) J. Huang, Y. Chen, A. O. King, M. Dilmeghani, R. D. Larsen, M. M. Faul: *Org. Lett.* **2008**, 10, 2609.
- [148] a) C. C. Chen, S. J. Yan: *Org. React.* **2005**, 37, 134.
b) M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian: *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, 102, 139.
c) S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 1116.
d) J. Marco-Contelles, E. Perez-Mayoral, A. Samadi, M. do Carmo Carreiras, E. Soriano: *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2652.
- [149] R. Vicha, M. Potacek: *Tetrahedron* **2005**, 61, 83.
- [150] R. Vicha, M. Rouchal, Z. Kozubkova, I. Kuritka, R. Marek, P. Branna, R. Cmelik: *Supramol. Chem.* **2011**, 23, 663.
- [151] M. S. Syamala, B. N. Rao, V. Ramamurthy: *Tetrahedron* **1988**, 44, 7234.
- [152] R. Vicha, M. Necas, M. Potacek: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2006**, 71, 709.
- [153] H. M. R. Hoffmann, K. Haase: *Synthesis* **1981**, 9, 715.
- [154] Z. Kozubkova: Příprava aminů pro cílenou modifikaci léčiv a studium jejich komplexů s cyklodextriny. *Diplomová práce*, UTB Zlín, **2008**, kap. 6.
- [155] R. Vicha: Syntéza léčivých látek na bázi adamantanu. *Disertační práce*, MU Brno, **2005**.
- [156] R. D. Rieke, M. V. Hanson, J. D. Brown: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2726.

- [157] R. A. Rossi, A. B. Pierini, G. L. Borosky: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, 2, 2577.
- [158] A. I. Rakhimov, A. A. Cherepanov: *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, 35, 1393.
- [159] R. Vicha, I. Kuritka, M. Rouchal, V. Jezkova, A. Ziehut: *ARKIVOC* **2009**, 12, 60.
- [160] C. C. Boido, V. Boido, F. Novelli, F. Sparatore: *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 853.
- [161] A. Klasek, K. Koristek, A. Lycka, M. Holcapek: *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1283.
- [162] A. Klasek, K. Koristek, A. Lycka, M. Holcapek: *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5279.
- [163] Z. Kozubkova, M. Necas, R. Vicha: *Acta Crystallographica* **2010**, E66, 3196.
- [164] M. Tanaka, E. Muro, H. Ando, Q. Xu, M. Fujiwara, Y. Souma, Y. Yamaguchi: *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2972.
- [165] J. F. de Queiroz, J. W. de M. Carneiro, A. A. Sabino, R. Sparrapan, M. N. Eberlin, P. M. Esteves: *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6192.
- [166] Ch. E. Stephens, T. M. Felder, J. W. Sowell Sr., G. Andrei, J. Balzarini, R. Snoeck, E. de Clercq: *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1123.
- [167] A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Canullo, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. De Benedetti, G. Bruni, M. R. Romeo, G. Giorgi, A. Donati: *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1556.
- [168] I. V. Ukrainets, M. Amer, P. A. Bezuglyi, O. V. Gorokhova, L. V. Sidorenko, A. V. Turov: *Chem. Heterocycl. Comp.* **2002**, 38, 571.
- [169] E. Stern, G. G. Muccioli, B. Bosier, L. Hamtiaux, R. Millet, J. H. Poupaert, J. -P. Henichart, P. Depreux, J. F. Goossens, D. M. Lambert: *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5471.
- [170] D. Mabire, S. Coupa, C. Adelinet, A. Poncelet, Y. Simonnet, M. Venet, R. Wouters, A. S. J. Lesage, L. Van Beijsterveldt, F. Bischoff: *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2134.
- [171] M. Vanejevs, C. Jatzke, S. Renner, S. Mller, M. Hechenberger, T. Bauer, A. Klochkova, I. Pyatkin, D. Kazyulkin, E. Aksenova, S. Shulepin, O. Timonina, A. Haasis, A. Gutcaits, C. G. Parsons, V. Kauss, T. Weil: *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 634.
- [172] T. Noeske, D. Trifanova, V. Kauss, S. Renner, C. G. Parsons, G. Schneider, T. Weil: *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5708.
- [173] A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Canullo, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. De Benedetti, G. Bruni, M. R. Romeo, G. Giorgi, A. Donati: *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1556.
- [174] a) J. Novotny, C. H. Collins, F. W. Starks: *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63, 1264.
b) M. Jain, S. Vangapandu, S. Sachdeva, S. Singh, P. P. Singh, G. B. Jena, K. Tikoo, P. Ramarao, C. L. Kaul, R. Jain: *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 285.
- [175] I. K. Moiseev, M. N. Zemtsova, P. L. Trakhtenberg, D. A. Kulikova, I. P. Skobkina, G. N. Neshchadim, N. V. Ostapchuk: *Khim. -Farm. Zh.* **1988**, 22, 1448.
- [176] N. Mahmoodi, M. Necas, R. Vicha: *Acta Crystallographica* **2009**, E65, 1866.
- [177] V. Mrkvicka, A. Lycka, R. Vicha, A. Klasek: *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 78.
- [178] A. Klasek, A. Lycka, M. Holcapek, I. Hoza: *Tetrahedron* **2004**, 60, 9953.
- [179] A. Klasek, A. Lycka, M. Holcapek, M., M. Kovar, I. Hoza, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43,

1251.

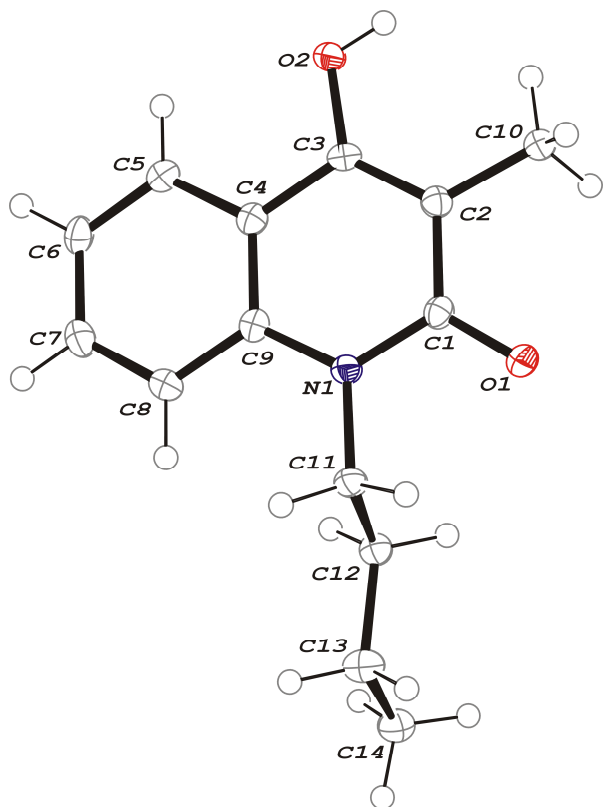
[180] A. Nayyar, V. Monga, A. Malde, E. Coutinho, R. Jain: *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 626.

[181] C. S. Jia, Z. Zhang, S. J. Tu, G. W. Wang: *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104.

[182] B. R. McNaughton, B. L. Miller: *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4257.

[183] Z. Kozubkova, E. Babjakova, P. Bartos, R. Vicha: *Acta Crystallographica* **2013**, *E69*, o882.

PŘÍLOHA 1: ORTEP struktury 1-butyl-3-methyl-4-hydroxychinolin-2-onu (12)



Sumární vzorec	$C_{14}H_{17}NO_2$
M_r	231,29
Velikost krystalu [mm]	$0,4 \times 0,4 \times 0,4$
Krystalová soustava	monoklinická
Prostorová skupina	$P2_1/c$
Z	4
Mřížkové parametry	
a [Å]	11,8576(7)
b [Å]	10,7790(6)
c [Å]	9,8835(7)
α [°]	90
β [°]	110,749(7)
γ [°]	90
V [Å ³]	1181,31(13)
ρ [g·cm ⁻³]	1,300
Absorpční koeficient μ [mm ⁻¹]	0,09
θ [°]	2,9908–27,5901
Reflexe naměřené; unikátní; pozorované s $I > 2\sigma(I)$	4533; 2077; 1625
Data; omezení, parametry	2077; 0; 157
Konečný R index; pro $F^2 > 2\sigma(F^2)$	0,0086; 0,033
$\Delta\rho_{\max}$; $\Delta\rho_{\min}$ [e·Å ⁻³]	0,15; -0,21

ŽIVOTOPIS

OSOBNÍ INFORMACE:

JMÉNO: Zuzna Kozubková
DATUM NAROZENÍ 4. 7. 1983
MÍSTO NAROZENÍ Bohumín



VZDĚLÁNÍ:

2006–2008 magisterské studium: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Studijní program - Chemie a technologie potravin, Specializace - Technologie, hygiena a ekonomika výroby potravin.
2003–2006 bakalářské studium: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, Studijní program - Chemie a technologie potravin, Specializace - Chemie a technologie potravin.
2002–2005 diplomovaný specialista: Vyšší odborná škola v Ostravě, Studijní obor – Obchod, právo v obchodu.
1998–2002 Střední odborná škola Ochrany osob a majetku v Karviné.

PRACOVNÍ ZKUŠENOSTI:

2011–dosud Scientist I (vývojový technik) v oblasti vývoje sušenek; Kraft/Mondelez International, lokace: Opava/závod Opavia.
2010–2014 Technicko-provozní pracovník (měření hmotnostní spektrometrie, Elementární analýzy a jejich vyhodnocení), poloviční úvazek na Ústavu chemie Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně.

PUBLIKAČNÍ ČINNOST

SCI časopisy:

- R. Vícha, M. Nečas, **Z. Kozubková**, M. Potáček: 1-(1-Adamantylamino)ethylideneoxonium methansulphonate *Acta Crystallographica*, **2009**, *E65*, o1307.
- **Z. Kozubková**, M. Rouchal, M. Nečas, R. Vícha: 1-Adamantylmethyl 2-aminobenzoate *Acta Crystallographica*, **2010**, *E66*, o3262.
- **Z. Kozubková**, M. Nečas, R. Vícha: 1-Butyl-3-methyl-4-hydroxyquinoline-2-one *Acta Crystallographica*, **2010**, *E66*, o3196.
- R. Vícha, M. Rouchal, **Z. Kozubková**, I. Kuřitka, R. Marek, P. Branná, R. Čmelík: Novel Adamantane-Bearing Anilines and Properties of Their Supramolecular Complexes with β -Cyclodextrin *Supramolecular Chemistry*, **2011**, *23*, 663–677.
- M. Rouchal, **Z. Kozubková**, M. Nečas, R. Vícha: 2-(1-Adamantyl)-1-(3-aminophenyl)ethanol *Acta Crystallographica*, **2011**, *E67*, o2515.
- **Z. Kozubková**, M. Rouchal, M. Nečas, R. Vícha: Novel Route to 4-(1-Adamantyl)quinoline Derivatives Based on Friedlaender Reaction *Helvetica Chimica Acta*, **2012**, *95*, 1003–1017.

Recenzované časopisy (indexované ve SCOPUS):

- **Z. Kozubková**, E. Babjaková, P. Bartoš, R. Vícha: 4-(1-Adamantyl)-2-(4-fluorophenyl)quinoline *Acta Crystallographica*, **2013**, *E69*, o882.

Konferenční příspěvky:

- R. Vícha, R. R. Čmelík, **Z. Kozubková**: Synthesis of Adamantane Bearing Anilines and Their Supramolecular Complexes with Cyclodextrin *41st IUPAC World Chemistry Congress*, Torino **2007**, S08P70, 212.
- M. Rouchal, **Z. Kozubková**, R. Čmelík, V. Kryštof, R. Vícha: Inhibitory and antiproliferative activity of 2,6,9 trisubstituted purines bearing adamantane moiety and their complexes with β -cyclodextrin
- **Z. Kozubková**, I. Kuřitka, M. Rouchal, M. Nečas, R. Vícha: Preparation and spectral properties of fluorescent dyes based on substituted 4-(1-adamantyl)quinoline *14. Oesterreichische Chemietage*, Linz, Austria **2011**, PO-131.